

UNIVERSITÉ

CLAUDE

BERNARD

LYON

Année : 1978 N° 224

ATAXIE-TELANGIECTASIE

SYNDROME de Madame LOUIS-BAR

A propos de 6 observations personnelles

T H E S E

Présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 13 juin 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marie-Claude MELEY née PONCET

née le 24 novembre 1944 à SAINT-ETIENNE

UNIVERSITÉ

CLAUDE

BERNARD

LYON

Année : 1978 N° 224

ATAXIE-TELANGIECTASIE

SYNDROME de Madame LOUIS-BAR

A propos de 6 observations personnelles

T H E S E

Présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 13 juin 1978

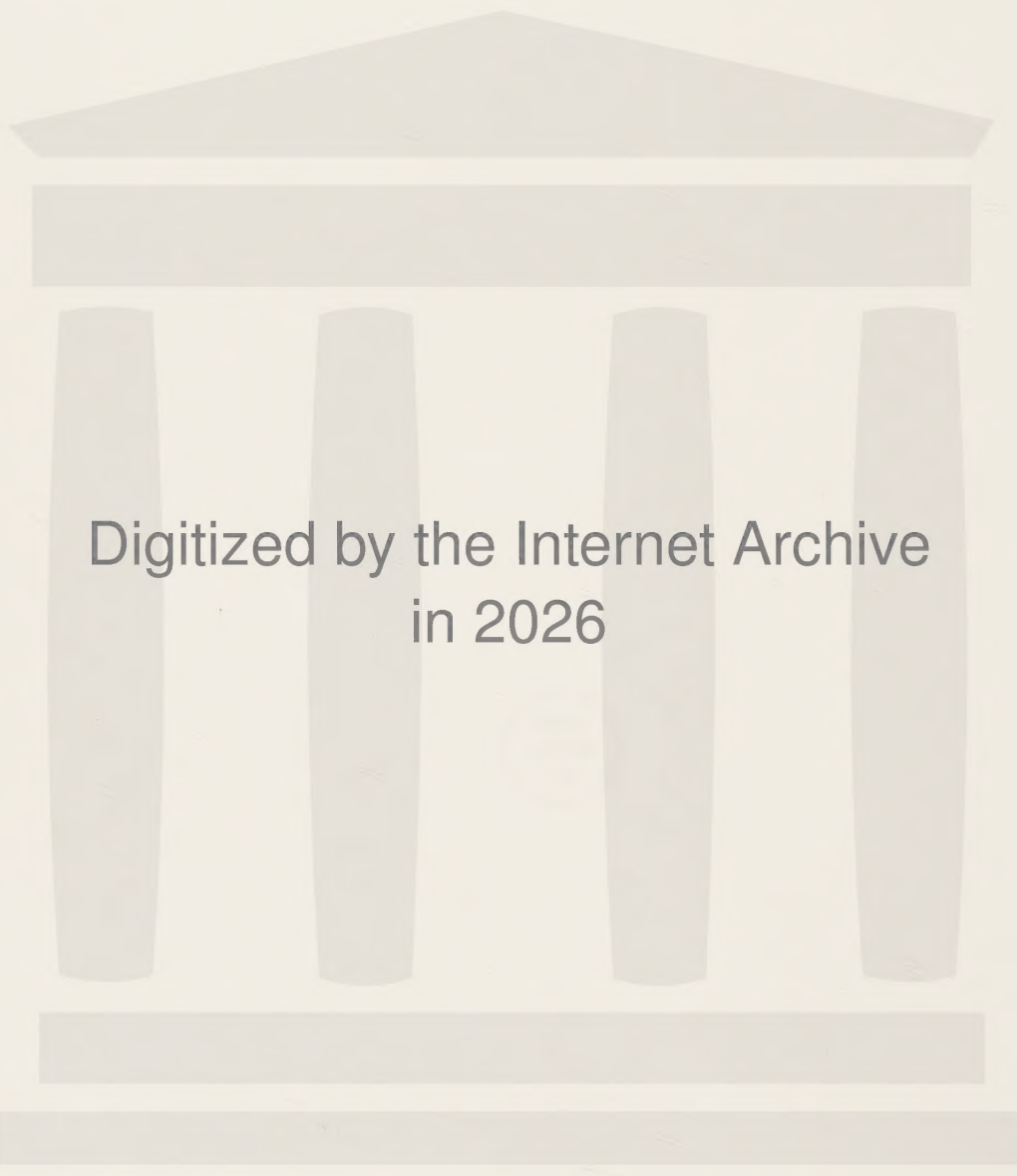
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marie-Claude MELEY née PONCET

née le 24 novembre 1944 à SAINT-ETIENNE





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554217_0023

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT

de l'U.E.R. ALEXIS CARREL

1er Cycle -

Anatomie - M. le Professeur BOUCHET Alain

Biologie - M. le Professeur GIROD Christian

Chimie-Biochimie - M. le Professeur COLOBERT Louis

M. le Docteur NOFRE Claude, Maître de Conférences Agrégé

Histologie-Embryologie-Cytogénétique - M. le Professeur GIROD Christian

Mathématiques-Statistiques - Monsieur le Professeur SITE Jean

Physiologie - M. le Docteur PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé

M. le Docteur SCHMITT Michel, Maître de Conférences Agrégé

Physique-Biophysique - M. le Professeur BERGER Michel

Psychologie-Médicale - M. le Professeur GUYOTAT Jean

Sciences Sociales et Economie Médicale - M. le Professeur ROCHE Louis

2ème Cycle -

Anatomie Pathologique - M. le Professeur TOMMASI Michel

M. le Docteur LOIRE Robert, Maître de Conférences Agrégé

Bactériologie - M. le Professeur FLEURETTE Jean

Cardiologie - M. le Professeur FROMENT Roger

M. le Professeur GONIN André

Chirurgie Cardiaque - M. le Professeur MARET Gilbert

Chirurgie Digestive - M. le Professeur FRANCILLON Jacques

Chirurgie Générale - M. le Professeur LIARAS Henri

M. le Professeur DESCOTES Jacques

M. le Docteur SPAY Georges, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Infantile - M. le Docteur DAUDET Maurice, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Osseuse-Orthopédique - M. le Professeur de MOURGUES Georges

M. le Docteur COMTET Jacques, Maître de
Conférences Agrégé

Dermatologie - M. le Docteur PERROT, Maître de Conférences Agrégé

Endocrinologie - M. le Docteur BERTHEZENE François, Maître de Conférences Agrégé
Gastro-Entérologie - M. le Professeur BEL André
Génétique Générale - M. le Docteur HERMIER Michel, Maître de Conférences Agrégé
Gynécologie - M. le Professeur ROCHET Yves

M. le Docteur BREMOND Alain, Maître de Conférences Agrégé
Hygiène - M. le Docteur MONIER Jean-Claude, Maître de Conférences Agrégé
Maladies Infectieuses - M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val de Grâce
Maladies du Sang - M. le Professeur REVOL Louis
Médecine Expérimentale - M. le Professeur MORNEX René
Médecine Légale - M. le Professeur ROCHE Louis
Médecine du Travail - M. le Professeur BOURRET Jacques

M. le Docteur EYSSETTE
Néphrologie - M. le Professeur FRANCOIS Bernard
Neuro-Chirurgie - M. le Professeur MANSUY Louis
M. le Docteur FISCHER Georges, Maître de Conférences Agrégé
Neurologie - M. le Professeur DEVIC Michel
Obstétrique - M. le Professeur GARMIER René
Ophtalmologie - M. le Docteur PAUPERT-RAVAULT, Maître de Conférences Agrégé
Oto-Rhino-Laryngologie - M. le Professeur MARTIN Henri
Parasitologie - M. le Docteur BATTESTI
Pédiatrie - M. le Professeur FRANCOIS René
Pharmacologie - M. le Docteur EVREUX, Maître de Conférences Agrégé
Pneumo-Phtisiologie - M. le Professeur TOURAINE Roger

M. le Docteur BERNARD J.P., Maître de Conférences Agrégé
Psychologie - M. le Professeur GUYOTAT Jean

M. le Professeur MARIE-CARDINE, Maître de Conférences Agrégé
Radiologie - M. le Docteur BUFFARD, Maître de Conférences Agrégé

M. le Docteur CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé
Rhumatologie - M. le Docteur MEUNIER, Maître de Conférences Agrégé
Séméiologie Chirurgicale - M. le Docteur VIGNAL Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie Médicale - M. le Professeur VIALA Jean-Jacques

Stomatologie - M. le Professeur DUMAS Pierre

Urgence-Réanimation - M. le Professeur DELEUZE Raymond

Mme le Docteur ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé

Urologie - M. le Docteur DUBERNARD P.

Examineurs de la Thèse

Président : Monsieur le Professeur R. GILLY

*Assesseurs : Monsieur le Professeur F. FREYCON
Monsieur le Professeur Agrégé P. GUIBAUD
Monsieur le Professeur Agrégé R. De VILLARD
Monsieur le Docteur J.L. TOURAINÉ*

A MON MARI

A MES PARENTS,

*avec toute mon affection et ma reconnaissance
pour ce qu'ils m'ont donné.*

A MA SOEUR, SON MARI ET LEURS ENFANTS

A MA BELLE FAMILLE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur GILLY

Il nous a accueilli dans son service pendant la préparation de notre diplôme. Ses qualités d'enseignant ont permis notre réussite.

Nous avons apprécié son immense savoir et son sens des relations humaines.

Il nous a confié ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FREYCON

*Il a bien voulu nous confier l'observation
d'un de ses malades. Nous lui sommes recon-
naissante de l'accueil qu'il nous a réservé.*

*Sa grande compétence nous sera utile dans
notre vie professionnelle future.*

Qu'il accepte nos vifs remerciements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GUIBAUD

*Il a accepté de siéger dans notre Jury.
Qu'il trouve ici le témoignage de notre
gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE DE VILLARD

*Nous le remercions d'avoir accepté avec
une extrême amabilité de juger notre travail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR TOURAINE

*Son aide et ses conseils furent des plus
précieux dans la réalisation de ce travail.*

*Nous le remercions vivement de la gentillesse
et de la simplicité avec lesquelles il nous a
apporté sa compétence.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LENOIR

*Nous le remercions pour l'aide qu'il nous a
apportée.*

*Nous lui sommes reconnaissante de la dispo-
nibilité dont il a fait preuve à notre
égard.*

A MESSIEURS LES CHEFS DE SERVICE DU CENTRE HOSPITALIER
DE ROANNE

*Nous avons beaucoup appris dans leurs services
respectifs.*

P L A N

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : HISTORIQUE

DEUXIEME PARTIE : OBSERVATIONS PERSONNELLES

TROISIEME PARTIE : L'AT MALADIE EVOLUTIVE

CHAPITRE I - EPIDEMIOLOGIE

I. FREQUENCE DE L'AT

II. MODE DE TRANSMISSION

III. NOS OBSERVATIONS

CONCLUSION

CHAPITRE II - LES SIGNES NEUROLOGIQUES

I. LE SYNDROME CEREBELLEUX

II. LES SIGNES EXTRAPYRAMIDAUX

III. LES TROUBLES DE LA MOTILITE OCULAIRE

IV. AUTRES SIGNES NEUROLOGIQUES : NEUROPATHIES PERIPHERIQUES
ET ATROPHIE MUSCULAIRE SPINALE PROGRESSIVE

V. CAPACITES INTELLECTUELLES

VI. NOS OBSERVATIONS

EN RESUME

CHAPITRE III - LES SIGNES CUTANEO-MUSCULAIRES

I. TELANGIECTASIES

II. AUTRES SIGNES CUTANES

III. NOS OBSERVATIONS

EN RESUME

CHAPITRE IV - LE DEFICIT IMMUNITAIRE

I. LE SYNDROME INFECTIEUX

II. ETUDE IMMUNOLOGIQUE

III. NOS OBSERVATIONS

IV. DISCUSSION

CHAPITRE V - TRANSFORMATION MALIGNNE - INSTABILITE CHROMOSOMIQUE -
DEFAUT DE REPARATION DE L'ADN
I. TRANSFORMATION MALIGNNE
II. INSTABILITE CHROMOSOMIQUE
III. DEFAUT DE REPARATION DE L'ADN
IV. DISCUSSION
V. NOS OBSERVATIONS

CHAPITRE V - LES AUTRES MANIFESTATIONS DE L'AT
I. RETARD STATURO-PONDERAL
II. LES ANOMALIES ENDOCRINIENNES
III. MANIFESTATIONS AUTOIMMUNES
IV. ANOMALIES PLUS RARES

QUATRIEME PARTIE : HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES - DONNEES ACTUELLES -
POSSIBILITES THERAPEUTIQUES

CHAPITRE I - HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES - DONNEES ACTUELLES
I. ANOMALIES DE LA DIFFERENCIATION TISSULAIRE
II. IMPORTANCE DU DEFICIT IMMUNITAIRE
III. CONCLUSIONS

CHAPITRE II - POSSIBILITES THERAPEUTIQUES
I. THERAPEUTIQUES SYMPTOMATIQUES
II. THERAPEUTIQUES A VISEE ETIOLOGIQUE

CONCLUSION

ABREVIATIONS

ADA	: adénosine déaminase
ADN	: acide désoxyribonucléique
AT	: ataxie téléangiectasie
Con A	: Concavaline A
DIP	: déficit immunitaire primitif
DNFB	: dinitrofluorobenzène
dpm	: désintégration par minute
EBV - EA	: Early antigène Epstein-Barr virus
FO	: fond d'oeil
ICR	: Immunodeficiency Cancer Registry
NP	: Nucléoside phosphorylase
PHA	: phytohémagglutinine
PWM	: Pokeweed mitogen
SD	: Streptodornase
SK	: Streptokinase
SLO	: Streptolysine O

INTRODUCTION

L'ataxie télangiectasie (AT) maladie récessive autosomique associe une ataxie cérébelleuse, des télangiectasies oculaires et cutanées, un déficit immunitaire combiné partiel responsable d'infections respiratoires récidivantes. Elle se révèle au cours de la première enfance. L'évolution est marquée par l'aggravation des différents symptômes : la mort survient habituellement à l'adolescence du fait des complications infectieuses ou de la survenue d'un processus malin volontiers de type lymphoréticulaire. La présence de clones marqués par des modifications du chromosome 14 dans les cellules de ces patients et de la mise en évidence récente d'un défaut de réparation de l'ADN sont deux caractères importants de cette maladie.

Le vif intérêt porté actuellement à cette maladie se justifie par l'association particulière de ses différents symptômes qui réalise un modèle d'étude. Si les progrès dans les disciplines fondamentales permettent de mieux comprendre l'AT, inversement toute découverte réalisée lors de son exploration entraîne une meilleure connaissance des processus physiologiques normaux. Le jour où les différentes étapes de son évolution seront connues (du déficit primitif génétique au phénotype définitif) de nombreux progrès auront été réalisés dans la compréhension de certains processus : ontogénèse du système lymphoïde, défenses anti infectieuses, vieillissement, carcinogénèse et mécanismes de réparation de l'ADN.

Notre travail tente de préciser à partir de six observations personnelles les données actuelles sur l'AT.

Après avoir effectué un bref rappel historique centré sur l'évolution des idées, nous présentons nos observations.

Dans une troisième partie nous décrivons les différents symptômes de la maladie. Pour chacun d'entre eux nous précisons les données acquises et nous discutons les problèmes, souvent d'ordre physiopathologique, qu'ils peuvent poser.

Dans la quatrième et dernière partie nous nous proposons d'exposer différentes hypothèses permettant de relier ces différents symptômes et les thérapeutiques encore décevantes dont on dispose actuellement.

PREMIERE PARTIE

HISTORIQUE

L'évolution des connaissances et des idées dans l'AT permet de comprendre l'intérêt que suscite actuellement cette maladie dans de nombreuses disciplines.

Trois périodes caractérisent l'histoire de l'AT :

- La première est celle de la description des signes cliniques.
- La deuxième est marquée par l'étude de l'immunité.
- La troisième n'est pas terminée. Elle est orientée vers la pathogénie de la maladie et la physiopathologie des différents symptômes.

PREMIERE PERIODE

La première description d'AT est celle en 1927 de SYLLABA et HENNER (154). Ces auteurs rapportent l'observation de trois adolescents tchèques de la même fratrie atteints "d'athétose double idiopathique avec signe du réseau vasculaire conjonctival et intégrité psychique". Cette publication passe inaperçue jusqu'en 1964[MARTIN (113)]. C'est donc à Madame D. LOUIS-BAR (104) qu'est attribué le mérite d'avoir individualisé en 1941 l'association de troubles cérébelleux progressifs avec des télangiectasies oculaires et cutanées chez un jeune garçon de neuf ans.

Une longue période de silence s'installe jusqu'en 1957. Cette année là, les rapports presque simultanés de BODER et SEDGWICK (19) et de BIEMOND (14) font apparaître les infections respiratoires récidivantes comme la troisième composante majeure du syndrome et confirment son caractère génétique. Boder et Sedgwick notent une hypoplasie thymique et ovarienne pour la première fois à l'autopsie d'une de leurs patientes.

Les observations se multiplient. En 1963, BODER et SEDGWICK (21) peuvent analyser 101 cas et précisent définitivement la symptomatologie clinique. Dans cette étude les affections malignes apparaissent comme la seconde cause de décès après les infections.

DEUXIEME PERIODE

La notion d'infections récidivantes fait rechercher une perturbation des processus de défense.

THIEFFRY (158) en 1961, constate chez quatre de ses sept patients une diminution des IgA sériques, mais il n'apporte aucune conclusion.

En 1963, PETERSON, BLAW et GOOD (123) alertés par l'hypoplasie thymique observée par Boder et Sedgwick et par l'importance des manifestations infectieuses entreprennent une étude approfondie de l'immunité. A l'issue de leurs travaux, ils retrouvent le déficit en IgA et mettent en évidence un trouble de l'immunité cellulaire. Ils voient dans ces faits la correspondance chez l'homme des résultats observés après thymectomie néonatale chez l'animal. Les données anatomopathologiques sont en faveur de cette hypothèse. Le thymus est soit hypoplasique, soit réduit à un simple reliquat et sa structure est de type embryonnaire. [BODER (19), AGUILAR (1), PETERSON (123), SOLITARE (147)].

Il existe également une hypoplasie du tissu lymphoïde périphérique touchant les zones thymodépendantes et thymoindépendantes [EISEN (43), PETERSON (126)]. Au cours de cette période, les explorations paracliniques qui bénéficient des progrès en immunologie fondamentale, permettent de préciser le caractère mixte du déficit, il est humoral et cellulaire [AMMAN (69), STOBO et TOMASI (150)], il est constant mais son importance varie d'un patient à l'autre. Mac FARLIN (108) en 1972 publie une synthèse des résultats et met l'accent sur la fréquence de certaines anomalies endocriniennes.

TROISIEME PERIODE

L'AT qui mobilise l'attention des cliniciens (pédiatres, neurologues) et des immunologistes, suscite au cours de cette période l'intérêt des généticiens et des cancérologues.

En 1966 HECHT (75) décrit pour la première fois des anomalies du caryotype, des cassures en nombre élevé et une translocation d'un chromosome du groupe D. Les études réalisées depuis 1970 par PFEIFFER (128), HECHT (77), BOCHKOV (18), Mac CAW (105) et COHEN (36) mettent en évidence la présence d'un clone marqué par le chromosome 14 dans plusieurs cellules de patients atteints d'AT.

KERSEY (93), SPECTOR and Col. (149) essaient d'établir une relation entre les perturbations immunitaires et le risque élevé de cancer.

Parmi les découvertes les plus récentes, il faut retenir un défaut de réparation de l'ADN par HOAR et SARGENT (81), PATERSON and col. (122). La présence d'anticorps anti virus Epstein-Barr doit être retenue [JONCAS (90)].

Ces constatations ouvrent la voie à de nouvelles hypothèses pathogéniques.

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N°1

BLON... Patricia

Dossier n°7727 - Service du Professeur Gilly

Hôpital Ste Eugénie - St Genis Laval

Patricia, à l'âge de 15 ans et 9 mois, entre dans le service pour complication infectieuse grave d'une AT diagnostiquée en 1964 et publiée en 1966 par le Professeur THIEFFRY (159).

I - ANTECEDENTS

A - FAMILIAUX

1/ Parents non consanguins

Le père : né en 1927; taux des immunoglobulines normal en 1964; caryotype normal en 1971; en bonne santé.

La mère : née en 1930; taux des immunoglobulines normal en 1964; caryotype normal en 1971; en bonne santé.

2/ Fratrie de quatre enfants

Patrick : né en 1954; taux des immunoglobulines normal en 1964; décès accidentel en 1965.

Patricia : née en 1956; AT.

Brigitte : née en 1959; immunoglobulines A diminuées en 1964; en bonne santé; pas de signes cliniques d'AT.

Sylvie : née en 1960;
Forme choréoathétosique d'AT diagnostiquée à l'âge de 3 ans 1/2.
Absence de syndrome cérébelleux; discrètes télangiectasies oculaires.
Augmentation du taux sérique des IgA et IgM, mais diminution importante du taux des IgG. Elle décède à l'âge de 4 ans en 1964 d'une broncho pneumonie rougeoleuse.

A 1' autopsie pneumonie à cellules géantes avec inclusions, mais surtout dysplasie thymique importante sans corpuscule de Hassal. Au niveau du système nerveux central, atrophie cérébelleuse corticale. Le système extrapyramidal est normal [observation du Professeur THIEFFRY (159)].

B - PERSONNELS

1/ Patricia est née le 9 février 1956 au terme d'une grossesse normale. Poids de naissance : 3 kg 450.

2/ Développement psychomoteur

La marche est acquise à 19 mois, mais est d'emblée perturbée : l'enfant titube et tombe fréquemment. Le développement intellectuel se fait avec retard.

3/ Patricia n'a reçu aucune vaccination.

4/ Maladies

. Rougeole, varicelle évoluent sans gravité particulière.

. Depuis l'âge de 4-5 ans nombreux épisodes infectieux qui font parler de rhinites, de bronchites et de sinusites.

II - HOSPITALISATION EN MAI 1964 DANS LE SERVICE DU PROFESSEUR THIEFFRY

pour bilan d'une AT. Le diagnostic est affirmé sur l'association de troubles de la marche et de télangiectasies.

A - Fillette de 8 ans mesurant 1 m 23 et pesant 22 kg. Le foie et la rate ne sont pas palpables. La peau est sèche.

B - LES TELANGIECTASIES

Très fines elles ont fait suspecter le diagnostic en 1962. Elles sont devenues évidentes aux angles internes et externes des globes oculaires. Elles sont symétriques et de siège équatorial.

C - LA SEMEIOLOGIE NEUROLOGIQUE

Elle associe une ataxie cérébelleuse statique et cinétique, des signes extrapyramidaux et des mouvements choréothétosiques. Il existe des troubles de la motilité volontaire des yeux avec phénomène de contraversion oculaire.

D - LE SYNDROME INFECTIEUX ET LE DEFICIT IMMUNITAIRE

. A la bronchoscopie : état de bronchite diffuse plus importante à gauche avec sécrétions purulentes.

. La bronchographie met en évidence des bronchectasies localisées au lobe inférieur et peut être au segment inférieur de la lingula du poumon gauche.

. A l'immunoélectrophorèse : les IgA sont diminuées, les IgG sont augmentées, les IgM sont à un taux sensiblement normal.

. Les tests cutanés n'ont pas été faits.

E - EVOLUTION

Les infections se répètent malgré des injections régulières de gammaglobulines. L'état neurologique s'aggrave et conduit Patricia à l'I.M.C. de Don Martin.

Un épisode respiratoire grave motive son hospitalisation dans le service du Professeur Gilly.

III - HOSPITALISATION EN NOVEMBRE 1971

A - Adolescente de 15 ans et 9 mois pesant 26 kg. Pas de notion de taille. Grande cyphoscoliose droite avec gibbosité. Réglée irrégulièrement depuis un an.

B - LES TELANGIECTASIES

. Bilatérales et symétriques, elles siègent au niveau des conjonctives bulbaires.

. Pas de télangiectasies cutanées.

C - SEMEIOLOGIE NEUROLOGIQUE

La station debout est impossible. L'enfant se déplace dans un fauteuil roulant. Patricia présente :

1/ Une paraplégie avec aréflexie ostéotendineuse, sans signe de Babinski : l'atrophie musculaire est nette et diffuse mais la force musculaire est relativement bien conservée. Les déformations sont déjà très importantes, avec flexum partiellement irréductible des deux genoux, un blocage des deux tibiotarsiennes, un pied creux varus équin à gauche, une cyphoscoliose.

2/ Des signes cérébelleux peuvent être dégagés de cette symptomatologie : il existe une dysmétrie, une adiadicocinésie; la parole est incompréhensible.

3/ Présence de mouvements choréothétosiques.

4/ Anomalies de la motilité oculaire :

Les mouvements sont lents avec phénomène de contraversion oculaire.

5/ Absence de troubles sensitifs - Pas de paralysies des nerfs crâniens.

6/ Le QI est estimé à 70. Patricia est souvent déprimée avec des accès de colère.

7/ Fond d'oeil, radiographie du crâne et électroencéphalogramme sont normaux.

D - LE SYNDROME INFECTIEUX ET LE DEFICIT IMMUNITAIRE

1/ Syndrome infectieux

A l'entrée dans le service Patricia présente :

a/ *Un état de détresse respiratoire* critique qui nécessite une antibiothérapie, des gammaglobulines, une bronchoaspiration et une oxygénothérapie après intubation.

La radiographie pulmonaire montre des opacités floconneuses diffuses à droite et une opacité homogène de la base gauche par dilatation des bronches très probable.

Dans les crachats présence de Candida.

L'état clinique s'améliore sous traitement et à la radiographie pulmonaire seules persistent les images de broncheectasies gauches.

b/ Une kératite herpétique droite.

c/ Pousse de Corynebacterium anaerobium dans une hémoculture.

d/ Pas de germes pathogènes à l'uroculture.

2/ Etude de l'immunité

a/ Immunité humorale

- Dosage des immunoglobulines sériques (Professeur Creyssel)

IgA = traces

IgG = 1440, 1974, 1680 mg/100 ml à la limite supérieure de la normale

IgM = 326, 190, 200 mg/100 ml augmentées

IgE = non dosables.

- Dosage des immunoglobulines salivaires

IgA = traces

IgM = 23 mg/100 ml

- Anticorps sériques

. Titre normal des isohémagglutinines anti A = 1/64, anti B = 1/64 (groupe sanguin O rhésus négatif).

. Antistreptolysine : 100 unités, antistreptokinase : taux normal, antistreptohyaluronidase : 11 400 unités, antistaphylolysine : 0,95 unité.

. La réaction de fixation du complément est positive à 8 pour le Myxovirus Parainfluenzae type 2, à 16 pour l'Adenovirus, à 64 pour le virus Herpès.

. Absence d'anticorps antinucléaires.

. Myélogramme : grain médullaire assez dense, 4 à 5 % d'éléments lymphoïdes, plasmocytes environ 1 %.

b/ Immunité à médiation cellulaire

- Le nombre des lymphocytes circulants est normal : supérieur à 2000/mm³.

- Les tests cutanés d'hypersensibilité retardée :

. Candidine	1/100	12 mm	à 48 et 96ème heures
. Varidase	10 U	0	" " "
. Varidase	100 U	9 mm	" " "
. Tuberculine	50 U	7 mm	" " "
. DNFB	0,1 %	très positif à 14 jours	
	1 %	très positif "	
	10 %	très positif "	

- Les cultures de lymphocytes mettent en évidence une diminution de la réponse à la PHA par rapport aux témoins. Mise en évidence d'un inhibiteur plasmatique dans le sérum de la malade (Docteur J.P. Revillard). Les cultures sont pratiquées d'une part en autosérum, d'autre part en sérum AB (pool de donneurs). Résultats en désintégrations par minute :

Stimulants	Sérum AB	Sérum de la malade
0 (5ème-6ème J)	1 207	1 126
PHA 1/600	64 885	4 576
PHA 1/1200	70 458	7 461
PHA 1/2400	61 769	15 225
PPD 250 unités	7 282	-
SK - SD 200 unités	14 555	-
Candidine 1/2800	4 110	-
Lymphocytes allogéniques		
(culture mixte)	22 622	-

c/ La phagocytose et l'activité lytique sont normales.

E - LES AUTRES EXAMENS PRATIQUES

- Les dermatoglyphes sont normaux.

- Les caryotypes pratiqués sur le sang (Docteur C. Laurent) montrent :

. Le 29.11.71 : la présence d'anneaux (2 sur 10 mitoses) et des cassures anormales.

. Le 14.2.72 : sur 16 mitoses : une à 46, XX avec cassure, une à 47 avec 3 chromosomes G.

IV - EVOLUTION

L'état de l'enfant s'aggrave malgré une kinésithérapie respiratoire, des injections hebdomadaires de gammaglobulines et une antibiothérapie. De nouveaux accès aigus ou suraigus de détresse respiratoire nécessitent de nouvelles hospitalisations. Des Candida sont régulièrement trouvés dans les crachats, mais également du Staphylocoque doré pathogène.

Le 13 juillet 1972 Patricia décède à l'âge de 16 ans et 5 mois. L'autopsie n'a pas été pratiquée.

RESUME

Observation familiale d'une AT chez une adolescente de 15 ans et 9 mois caractérisée :

- Sur le plan clinique, par l'association d'un tableau neurologique sévère (paraplégie, syndrome cérébelleux, signes choréoathétosiques et phénomène de contraversion oculaire), de télangiectasies oculaires et d'un syndrome infectieux sévère (dilatation des bronches et kératite herpétique).
- Sur le plan immunologique, par l'absence d'IgA sériques et salivaires, par l'absence également d'IgE sériques. L'immunité à médiation cellulaire est perturbée. Présence d'un inhibiteur plasmatique.
- Nombreuses cassures observées au caryotype .

Décès au cours d'un tableau suraigu de détresse respiratoire. L'autopsie n'est pas pratiquée.

OBSERVATION N°2

SELL... Lofti

Dossier n° 8917 - Année 1972

Service Professeur Gilly - Hôpital Ste Eugénie

Le diagnostic d'AT est porté chez Lofti au cours de sa deuxième hospitalisation dans le service, les télangiectasies oculaires et cutanées étant vraisemblablement passées inaperçues lors de son premier séjour.

I - ANTECEDENTS

A - FAMILIAUX

Le seul renseignement connu sur la famille est la présence d'un frère, de deux ans son cadet, en bonne santé.

B - PERSONNELS

1/ Lofti est né le 5.10.1956 en Tunisie. Il est en France depuis 1968.
Pas d'antécédents précis sur ses six premières années de vie.

2/ Pas de notion de vaccinations.

3/ Maladies

a/ *A l'âge de 6 ans, alors que Lofti en bonne santé va à l'école, installation d'un état fébrile avec douleurs abdominales, musculaires et/ou osseuses. Soigné à domicile, l'enfant reste alité pendant deux mois. Au décours de cet épisode la marche devient difficile. L'enfant ne quitte plus son domicile.*

b/ *En septembre 1972, dix ans après le début des troubles, hospitalisation dans le service du Professeur Gilly*

. Lofti est âgé de 16 ans. Il présente une quadriparésie spastique. La marche est encore possible avec soutien, malgré de grosses déformations des membres inférieurs et une cyphoscoliose importante. Retard psychomoteur important.

. Electroencéphalogramme, ponction lombaire, radiographie du crâne sont normaux. Sérologie de la rougeole négative.

. La pneumoencéphalographie gazeuse révèle une atrophie corticale bilatérale diffuse de moyenne importance.

. Le tableau neurologique est considéré comme la séquelle probable d'une affection encéphalitique d'origine infectieuse non déterminée survenue à l'âge de 6 ans.

c/ Lofti est muté dans un service de rééducation fonctionnelle.

En avril 1973 Lofti marche seul et retourne dans sa famille.

d/ Une pneumopathie droite récidivante justifie l'hospitalisation à deux reprises dans le service du Professeur Touraine à l'Hôpital Jules Courmont, en octobre et décembre 1973.

e/ Placé à l'IMC de DonMartin en janvier 1974

Des rechutes de cette pneumopathie droite entraînent une deuxième hospitalisation dans le service du Professeur Gilly.

II - HOSPITALISATION DU 19.3.1974 AU 11.5.1974

A - ADOLESCENT DE 17 ANS ET 5 MOIS - Poids 24 kg (soit 7 DS) - Taille: 142 cm (soit - 5 DS). Puberté acquise normalement. Grande cyphoscoliose accentuée depuis le précédent séjour.

B - LES TELANGIECTASIES

Les télangiectasies oculaires sont bilatérales, symétriques.

Petites télangiectasies cutanées au niveau du dos.

C - LE TABLEAU NEUROLOGIQUE

Nette aggravation depuis l'hospitalisation de septembre 1972.

- La quadriparésie est flasque : absence des réflexes ostéotendineux.

Les cutanés abdominaux sont présents. Pas de signe de Babinski. Membres inférieurs en triple flexion. Amyotrophie considérable.

- Le syndrome cérébelleux ne peut être individualisé.

- Le faciès est figé. Attitudes dystoniques.

- Mouvements anormaux choréoathétosiques.

- Mobilité oculaire anormale : mouvements lents avec phénomène très net de contraversion. Discret nystagmus.

- Détérioration des facultés mentales depuis le précédent séjour.

- A l'électromyogramme signe d'atteinte neurogène au niveau du sciatique poplité externe.

- Pas de lésions spécifiques à la biopsie du nerf périphérique.

D - LE SYNDROME INFECTIEUX - LE DEFICIT IMMUNITAIRE

1/ Clinique

Infections pulmonaires récidivantes. La bronchographie lipiodolée n'individualise pas de broncheectasies.

Crachats purulents avec présence de Candida et de Staphylocoque doré.

2/ Etude de l'immunité

a/ *Immunité humorale*

- Dosage des immunoglobulines sériques (Professeur Creyssel)

IgA : 0

IgG : 1910 mg p. 100 ml : légèrement augmentées

IgM : 420 mg p. 100 ml : augmentées

IgE : 120-250 et 800 UI/ml : augmentées.

- Les anticorps sériques

. Taux normal d'allohémagglutinines anti B à 1/128 (groupe A₂ Rhésus positif).

. Anticorps antistreptolysine : plus de 1600 unités; antistreptokinase : 16 fois le taux normal; antistreptohyaluronidase : 20 700 unités ; anticorps antipneumolysine : 7 fois le taux normal; antipneumohyaluronidase : taux normal; antistaphylolysine : moins de 0,7 unité (il existe une infection pulmonaire à Staphylocoque Doré).

Anticorps antipolio I : 16; II : 32; III : 8; antidiphtérique : inférieur à 0,02 UI/ml (on ne sait si Lofti est vacciné).

. Absence d'autoanticorps antimuscle, antinucléaire, antithyroïde.

- Le myélogramme est normal avec 1 % de plasmocytes.

b/ Immunité à médiation cellulaire

. Le taux des lymphocytes circulant est normal : supérieur à 3000.

. Les tests cutanés d'hypersensibilité retardée donnent des réponses normales au CCB, Divasta mais aussi à la candidine.

. La culture de lymphocytes en présence de PHA donne une bonne réponse.

Taux de base du malade : 3.257 d.p.m., avec PHA 205 831.

Taux de base du témoin : 2 875, avec PHA 217 167 (Docteur Denoyel le 26.4.74).

c/ Immunité non spécifique

Activités phagocytaire et bactéricide : normales.

E - LES AUTRES EXAMENS PRATIQUES

- La chromatographie des acides aminés urinaires et sanguins est normale.

- Recherche négative de l'alphafoetoprotéine.

III- EVOLUTION

Lofti décède le 3 août 1974 au cours d'une nouvelle pneumopathie aiguë à Hemophilus Influenzae retrouvé à l'hémoculture.

L'autopsie est pratiquée mais l'examen anatomopathologique se limite à l'encéphale. Dans le cortex cérébelleux il existe des lésions particulières très marquées avec une grande pauvreté en cellules de Purkinje en de nombreuses zones

et une disparition quasi totale de la couche des grains. Les cellules de Purkinje restantes sont volontiers en position ectopique (Docteurs Kopp et Tomasi).

EN RESUME

- Observation d'une AT diagnostiquée tardivement
- Cas non familial
- Une quadriparésie domine le tableau neurologique.
- Les télangiectasies sont remarquées à un stade évolué de la maladie.
- Le syndrome infectieux est d'installation tardive, mais il est rapidement responsable de la mort.
- L'immunité humorale est très perturbée : IgA nulles; IgM, IgE et IgG augmentées.
- L'immunité à médiation cellulaire semble normale.
- A l'autopsie : lésions cérébelleuses classiques. Le thymus n'a pas été vérifié.

OBSERVATION N°3

DES.... Janine

Dossier n° 11 721 - Année 1975

Service du Professeur Gilly - Hôpital Ste Eugénie

Janine est adressée dans le service en février 1975 par le Docteur Fournier de Montceau-les-Mines pour bilan d'une ataxie télangiectasie.

I - ANTECEDENTS

A - FAMILIAUX

1/ Parents non consanguins, d'origine portugaise, en bonne santé.

2/ Fratrie de six enfants

Manuel : né le 26.8.1960 - débile léger.
Taux des immunoglobulines normal.

Fernando : né le 4.8.1962 - En bonne santé.
Taux des immunoglobulines normal.

Janine : la malade

Gaspard : né le 30.4.1968 - Décès en bas âge par déshydratation aiguë au Portugal.

Maria : née le 13.4.1970 - Atteinte d'AT (observation n°4).

Louis : né le 6.8.1972 - En bonne santé
Taux des immunoglobulines normal.

B - PERSONNELS

1/ Janine est née le 24.2.1967 au terme d'une grossesse normale.

2/ Le développement psychomoteur s'effectue avec retard par rapport à celui de ses frères aînés. La tête reste longtemps ballante. L'enfant marche vers 18-20 mois.

3/ Vaccinations

- . DT Polio : mars, avril, mai 1970 - rappel en 1973.
- . BCG : 23 mars 1973 - Pas de notion de contrôle.

4/ Maladies

a/ *Rares épisodes grippaux.* Aucune maladie infantile.

b/ *En 1973, consultation auprès du Docteur Bouttier à Paray-le-Monial pour troubles de la marche. Les télangiectasies sont déjà présentes. Le diagnostic d'AT est porté. A l'immunoélectrophorèse : forte élévation des IgG et des IgM. Les IgA sont nettement diminuées. Une kinésithérapie est prescrite et bien suivie.*

Début 1975, les parents qui ne comprennent pas la gravité du pronostic demandent l'avis du Docteur Fournier qui adresse au Professeur Gilly pour bilan cette fillette.

II - HOSPITALISATION DU 20 JANVIER 1975 AU 2 MARS 1975

A - Janine est âgée de 8 ans

Taille 1 m 20 (soit - 1 DS) - Poids 23 kg (N).

Des ganglions sont perceptibles et sont de taille normale.

Absence d'hépatosplénomégalie. Amygdales non visibles.

B - LES TELANGIECTASIES

Elles sont présentes depuis au moins deux ans.

Elles siègent au niveau des yeux dans la zone équatoriale de la conjonctive bulbaire. Elles sont horizontales et symétriques.

C - LE SYNDROME NEUROLOGIQUE DOMINE LA SCENE CLINIQUE

1/ Les troubles cérébelleux se sont manifestés très tôt : tête ballante pendant la première année de vie, marche à 18-20 mois d'emblée instable.

Actuellement l'ataxie est nette, statique et cinétique. La marche est ébrieuse avec élargissement du polygone de sustentation. L'hypermétrie et la dysmétrie prédominent au membre supérieur gauche, ainsi qu'un tremblement intentionnel. La parole est saccadée. Hypotonie avec réflexes rotuliens pendulaires.

2/ Absence de signes extrapyramidaux.

3/ Troubles de la motilité oculaire :

Les mouvements oculaires sont lents avec phénomène de contraversion.

4/ Le développement intellectuel paraît satisfaisant.

5/ L'électroencéphalogramme, la ponction lombaire, la radiographie du crâne, le fond de l'oeil sont normaux.

D - SYNDROME INFECTIEUX - DEFICIT IMMUNITAIRE

1/ Les épisodes infectieux même banaux sont exceptionnels chez cette fillette.

Uroculture négative. Varicelle bénigne au cours de son hospitalisation.

2/ Le déficit immunitaire

a/ Immunité humorale

-Dosage des immunoglobulines sériques

IgG : 2700, 3400, 2200 mg/100 ml : augmentées

IgA : 63, 0, 0 mg/100 ml : absentes

IgM : 330, 290, 326 mg/100 ml : augmentées

IgE : 50 UI/ml : normales.

-Immunoglobulines dans les crachats

IgA : 66,8 mg/100 ml : quantité très importante.

-Anticorps sériques

. Taux normal des allohémagglutinines anti A, à 1/256, anti B à 1/64 (groupe O rhésus positif).

. Antistreptolysine : 80 U; antistreptokinase : taux normal;
antistreptohyaluronidase : inférieur à 5000; antipneumolysine : 2 fois le taux normal; antistaphylolysine inférieur à 0,74.

. Sérologies mycoplasme, Chlamydia, grippe A-B,
Adenovirus : négatives.

. Anticorps antipolio I : supérieur à 512, polio II à 64,
polio III : 512; anticorps antidiphthériques : 0,06 UI antitoxique par ml.

. Présence d'autoanticorps antithyroïde (antimicrosomes positifs à 1/30) et antimuscle strié. Absence d'anticorps antinucléaires, antiovaires, antitissu nerveux.

-Les lymphocytes B du sang sont à un taux normal : antisérum polyvalent : 16 %, anti IgM : 8 %; anti IgG : 6 %; anti IgA : 1,5 % (Docteur Touraine 31.1.75).

-Myélogramme : aspect normal avec pourcentage satisfaisant de plasmocytes.

b/ Immunité à médiation cellulaire

-Le taux des lymphocytes circulant est normal :
1204, 1100 et 1989/mm³.

-Les lymphocytes T circulants sont à un taux abaissé :
. cellules à phénotype HTLA⁺ : 46 % (normale 49-78 %)
. cellules formant des rosettes E avec des globules rouges de mouton : 37 % (normale 40-75 %).
(Docteur Touraine le 31.1.75).

-Les tests cutanés d'hypersensibilité retardée sont négatifs à la Candidine, au DNFB, à la Tuberculine à 10 U (la fillette est en cours d'incubation de varicelle).

-La culture des lymphocytes en présence de mitogènes montre une réponse basse à la PHA et la Con A. Taux de base 2495; PHA 8730; Con A 12-649; PWM : 12 531.

-Dosage facteurs thymiques : 1/32 - 1/64
Taux sensiblement normal (Professeur Bach).

c/ Immunité non spécifique

Les activités phagocytaires et de bactéricidie sont normales.

E - LES AUTRES EXAMENS

- Le caryotype est normal.
- Les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires sont normales.

- Recherche négative de l'alphafoetoprotéine sérique.
- Dosage adénosine déaminase : 60,1 U/gHb (Témoin : 60)
- Dosage du lysozyme sérique : 16 gamma/ml
intracellulaire : 12 gamma/ 10^7 leucocytes.
- L'hyperglycémie provoquée et l'insulinémie s'élèvent normalement.
- Transaminases hépatiques : taux normal.
- Les dosages des oestrogènes totaux, de la FSH et de LH sont normaux pour l'âge.

III - EVOLUTION

Janine ne reçoit aucun traitement particulier, sauf des séances de kinésithérapie.

Le dernier bilan pratiqué en février 1977, à l'âge de 10 ans montre :

Cliniquement

- une aggravation très nette sur le plan neurologique. L'enfant ne peut se déplacer seule. Au syndrome cérébelleux se sont ajoutés des mouvements choréoathétosiques de la tête et des membres supérieurs. La scolarisation est rendue impossible par les troubles fonctionnels. Cependant elle semble d'intelligence normale.
- La taille et le poids suivent une vitesse de croissance régulière.
Taille : 1 m 30 (soit toujours -1DS) et poids : 29 kg (N).
- Les télangiectasies occupent toute la conjonctive bulbaire.
- Aucun épisode infectieux depuis le dernier séjour.

Biologiquement

- IgA = 0, IgG = 2063 mg/100 ml, IgM = 326 mg/100 ml
IgA salivaires toujours élevées : 66,8 mg/100 ml.
- Les tests cutanés d'hypersensibilité sont très positifs pour le DNFB, mais toujours négatifs pour la Candidine.
- Le caryotype, normal en 1975, montre une augmentation des cassures dans les mitoses, environ une sur cinq présente une anomalie sous la forme de cassures ou de fragments (Docteur Laurent le 23.02.77).

EN RESUME

Forme familiale d'AT chez une fillette de 8 ans.

Cliniquement

- Syndrome neurologique évolutif
- Télangiectasies oculaires évolutives
- Absence de syndrome infectieux.

Biologiquement

- Les IgA sont absentes, les IgM augmentées, les IgE et IgG sont normales dans le sang.
- Les IgA salivaires sont élevées.
- Immunité à médiation cellulaire également perturbée.
- Modification du caryotype au cours de l'évolution.

OBSERVATION N°4

DES.... Maria

Dossier n°11 720 - Année 1975

Hôpital Ste Eugénie - Service Professeur Gilly

Maria est adressée, à l'âge de 4 ans et 10 mois, par l'hôpital de Montceau-les-Mines pour AT diagnostiquée au cours d'un bilan chez sa soeur Janine.

I - ANTECEDENTS

A - FAMILIAUX (voir observation n°3).

B - PERSONNELS

1/ Maria est née le 13.4.1970 au terme d'une grossesse normale.

Période néonatale normale.

2/ Développement psychomoteur

. Marche acquise à 15 mois. Premier mot à 24 mois.

. Pour les parents, le développement psychomoteur se serait fait normalement.

3/ Vaccinations portées sur le carnet de santé :

. Antivariolique le 14.3.72 (résultat non précisé)

. DT Polio : 1ère injection le 18.4.72, 2ème injection le 16.5.72.

4/ Maladies

. Aucune maladie infantile.

. Rares épisodes grippaux.

II - HOSPITALISATION DU 20.1.1975 AU 3.2.1975

A - Fillette de 4 ans et 10 mois mesurant 96 cm (soit -2 DS) et pesant 13 kg 900 (soit -1 DS). Pas de mensurations antérieures. A l'auscultation, on entend un souffle systolique de communication interventriculaire actuellement bien supportée. Rate et foie ne sont pas perceptibles. Les ganglions sont de volume normal.

B - LES TELANGIECTASIES

. Elles siègent au niveau des conjonctives bulbaires. Elles sont bilatérales et symétriques dans la zone équatoriale. Il n'est pas possible de faire préciser la date d'apparition.

. Pas de télangiectasies cutanées.

C - LE SYNDROME NEUROLOGIQUE est très discret.

. Depuis les premiers pas la marche est légèrement ébrieuse avec élargissement du polygone de sustentation. Pas d'aggravation à l'occlusion des yeux. Pas de tremblement. Pas de dysmétrie. Pas de trouble de la parole.

. Le faciès est peu expressif.

. Les mouvements des yeux sont lents avec phénomène de contraversion oculaire.

. Absence de mouvements choréoathétosiques et de signes extrapyramidaux.

. Radiographie du crâne, électroencéphalogramme, scintigraphie cérébrale sont normaux.

D - LE SYNDROME INFECTIEUX - LE DEFICIT IMMUNITAIRE

1/ Absence clinique et radiologique de signes infectieux pulmonaires

Varicelle d'évolution simple au cours de l'hospitalisation.

Oeufs de Trichocéphales présents dans les selles.

2/ Etude de l'immunité

a/ Immunité humorale

- Dosage des immunoglobulines sériques (Professeur Creyssel)

IgA : 0, 63, 0 mg/100 ml

IgG : 1546, 1600, 2000 mg/100 ml : légèrement augmentées.

IgM : 218, 190, 125 mg/100 ml : légèrement augmentées
IgE : 40 UI/ml : taux normal.

- Dosage des immunoglobulines salivaires

Les IgA sont prédominants : 52,6 mg/100 ml

IgM : 3,8 mg/100 ml

IgG : 4 mg/100 ml.

- Anticorps sériques

. Taux normal des isohémagglutinines naturelles anti A₁ : 0, anti B : 1/32, anti O : 0 (groupe A₂ rhésus positif).

. Antistreptolysine : inférieur à 50 U, antistreptokinase : taux normal; antistreptohyaluronidase : inférieur à 5000 U; antipneumolysine : 4 fois le taux normal; antistaphylolysine : inférieur à 0,74.

. Anticorps antipolio 1 et 3 à 512; polio 2 à 32; réaction de fixation du complément positive à 33 pour Adénovirus.

. Présence d'anticorps antithyroïde : antimicrosomes 1/30ème; anti-colloïdes : négatif (Professeur J.C. Monier).

. Absence d'anticorps antinucléaires, antitissu nerveux, anti-ovaires, antisurrénales, antimuscles lisses et antimuscles striés.

- Les lymphocytes B du sang sont à un taux normal : antisérum polyvalent : 16 %, anti IgM : 8 %, anti IgG : 6 %, anti IgA : 1,5 % (Docteur Touraine 31.1.75).

- Myélogramme : grain médullaire assez riche, avec 5 à 6 % d'éléments lymphoïdes avec moins de 1 % de cellules souches lymphoïdes. Il existe 6 pour 1000 plasmocytes (Docteur Manel).

b/ Immunité à médiation cellulaire

- Le taux des lymphocytes circulants est normal :
1494, 1484 et 1860 /mm³.

- Le taux des lymphocytes T circulants est relativement bas :
Cellules à phénotype HTLA⁺ : 49 % (normal 49-78 %)

cellules formant des rosettes E avec des globules rouges de mouton : 48 % (normal 40-75 %) (Docteur Touraine le 31.1.75).

- Les tests cutanés d'hypersensibilité retardée sont négatifs à la Candidine, au DNFB et à la Tuberculine à 10 U. L'enfant est en incubation de varicelle.

- La culture de lymphocytes avec mitogènes donne une réponse anormalement faible à la PHA et à la Con A : sans stimulant : 2558 dpm; PHA : 8500; Con A : 14 856; PWM : 23 194 (Docteur Touraine 30.1.75).

- Dosage facteurs thymiques : 1/32 - 1/32 (Professeur Bach).

E - LES AUTRES EXAMENS PRATIQUES

- Le caryotype est normal.
- Dosage d'alphafoetoprotéine : négatif.
- Dosage de l'Adénosine déaminase érythrocytaire :
Maria : 53,3 U/g d'Hb
Témoin : 60 U/g d'Hb
- Dosage du lysozyme :
sérique : 16 gamma/ml
intracellulaire : 13 gamma/10⁷ leucocytes
- Taux du complément : l'activité hémolytique totale : 61,3 U (N=50 U $\pm$ 15)
- L'hyperglycémie provoquée couplée avec un dosage d'insuline montre une courbe normale de la glycémie et de l'insulinémie.

III - EVOLUTION

- Entre mars et juin 1975 : nette aggravation de l'état neurologique.
- En février 1977, à l'âge de 6 ans et 10 mois :

1/ Cliniquement :

La taille est toujours à -2 DS et le poids à -1 DS.

L'état neurologique après l'aggravation de 1975, s'est stabilisé au stade d'ataxie cérébelleuse modérée, accompagnée de mouvements choréoathétosiques de la tête et des épaules.

La marche ébrieuse ne gêne pas trop l'enfant, qui peut courir et jouer. Elle semble d'intelligence normale malgré une absence de scolarisation imposée par les parents.

Aucun épisode infectieux n'est retenu par la famille.

2/ Sur le plan immunologique

. IgA sériques absentes; IgA salivaires très élevées : 52,6 mg/100 ml.

IgG : 1602 mg/100 ml

IgM : 172 mg/100 ml

. Toujours présence d'anticorps antithyroidiens

. Les tests cutanés se sont positivés (varicelle en incubation au cours des premiers tests).

3/ Le caryotype : l'examen montre une augmentation des cassures dans les mitoses (Docteur Laurent le 23.02.77).

Le 1er septembre 1977 : hospitalisation au centre hospitalier de Paray-le-Monial pour purpura thrombopénique.

Le 19.9.77 : le taux de plaquettes remonte à 138000. La recherche d'anticorps anti plaquettes n'a pas été faite.

EN RESUME

Ataxie télangiectasie familiale modérée chez une fillette âgée actuellement de 7 ans.

Cliniquement : le syndrome neurologique est stabilisé. Absence de syndrome infectieux. Les télangiectasies sont uniquement conjonctivales.

Immunologiquement :

- Les IgA sériques sont nulles, alors que les IgA salivaires sont à un taux élevé.
Taux normal d'IgM, IgG et IgE.
- Perturbation de l'immunité cellulaire.

L'étude répétée du caryotype montre l'apparition de cassures.

Présence d'anticorps antithyroïde.

OBSERVATION N° 5

CHAT... Franck

Dossier n° 7954

CHR de Saint Etienne - Service du Professeur Freycon

Franck âgé de 7 ans 2 mois, né le 3 mai 1969, est adressé le 21.6.1976 par le Docteur Casanave pour troubles de l'équilibre avec démarche saccadée, retard staturo-pondéral et toux chronique.

I - ANTECEDENTS

A - FAMILIAUX

Frank est le fils unique de parents en bonne santé, non consanguins. Le père âgé de 25 ans au moment de la conception mesure 1 m 75, la mère âgée de 25 ans, 1 m 60. L'enquête familiale ne révèle pas de maladie allergique ni auto-immune; une grande tante maternelle est morte de cancer du sein. Le père de Franck a refusé tout examen. Les examens pratiqués chez la mère sont normaux : caryotype 46 XX, groupage HLA A2 - X/B5 - BW 17, test de Coombs négatif, absence d'anticorps antinucléaires et anti-organes, négativité du latex et du Waaler Rose, taux normal d'immunoglobulines sériques (IgG 1240 mg %, IgM 150, IgA 216) et d'allohémagglutinines anti B 1/64 (témoin 1/256), son groupe sanguin étant A Rh +.

B - PERSONNELS

1/ Franck est né le 3 mai 1969 au terme d'une grossesse de 8 mois normale. Présentation céphalique; cri retardé de quelques secondes sans cyanose. Poids de naissance 2 kg 750. Ictère discret débutant au 2ème jour de vie, sans incompatibilité sanguine foetomaternelle (groupe A Rh négatif), régressant en 2 à 3 jours.

2/ Développement psychomoteur normal : tient sa tête à 2 mois, sourit à 3 mois, se tient assis vers 9 mois, marche à 15 mois 1/2, premiers mots à 1 an. Les parents ont toujours noté une très grande lenteur dans les mouvements et la parole.

3/ Vaccinations

- . vaccine à 13 mois avec succès, d'évolution normale
- . tétacoq : 28 oct., 28 nov. et 31 décembre 1969 avec 3 rappels le 11 juillet 1970, le 18 janvier 1971 et le 5 juin 1976.
- . BCG par scarification le 29 mai 1974 avec néotest fort positif le 17 août 1974.

4/ Maladies :

- . Rougeole le 26.6.1971 évoluant sans incident
- . Varicelle le 26.1.1973 avec éruption importante mais non hémorragique
- . Rhinopharyngites à répétition depuis 1972, au rythme d'une par mois avec obstruction nasale permanente légitimant une adénoïdectomie en août 1975 (examen histologique non pratiqué). Depuis cette date l'enfant présente une otite purulente droite en décembre 1975 guérissant en quelques jours et surtout des épisodes d'infections respiratoires survenant tous les 1 à 2 mois avec toux grasse, fièvre à 38°5, durant une semaine.

5/ Evolution staturo-pondérale

- . à 21 mois, taille normale à 84 cm, poids à - 1 DS (10 kg 500)
- . à 25 mois, taille normale à 86 cm, poids à - 1 DS (11 kg)
- . à 4 ans 5 mois (octobre 1973) taille à - 1,5 DS (98 cm), poids à - 1 DS (14 kg 400).

II - HOSPITALISATION DU 21 AU 29 JUIN 1976

A - Enfant de 7 ans 2 mois mesurant 112 cm (- 1,8 DS), pesant 17 kg 700 (- 1,6 DS), PC à 54 cm, PT à 58 cm, TA = 9/5,5 cm Hg, Alb. = 0, S. = 0.
Absence d'hépatosplénomégalie; on est surpris par la très petite taille (3 à 7 mm) des rares ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux perceptibles; amygdales non visibles. Testicules en place. Colonne droite. En fait l'essentiel de la symptomatologie est constitué par l'association de télangiectasies oculaires, d'une ataxie cérébelleuse avec signes extrapyramidaux, très évocatrice d'un syndrome d'ataxie télangiectasie de Louis Bar.

B - LES TELANGIECTASIES

Absentes à l'âge de 4 ans sur des photographies de l'enfant, elles seraient apparues en octobre 1975, donc à l'âge de 6 ans 5 mois. Il s'agit de télangiectasies conjonctivales horizontales, externes et internes, bilatérales. Par contre, il n'existe pas de télangiectasies cutanées en particulier auriculaires. FO et lampe à fente sont normaux.

C - LES SYMPTOMES NEUROLOGIQUES

Un interrogatoire spécialement orienté révèle qu'ils se sont manifestés très tôt dès l'acquisition de la station assise à 9 mois qui s'avère instable avec oscillations du tronc. De même lors des premiers pas à l'âge de 15 mois, la démarche est ébrieuse avec écartement des jambes. Plusieurs médecins consultés à l'âge de 3 ans parlent d'incoordination et font pratiquer une radiographie de la hanche et un EEG tous deux normaux. D'après les parents, il n'y aurait pas eu d'aggravation.

A 7 ans 2 mois l'ataxie est évidente à la fois statique et dynamique. En position debout, l'enfant élargit spontanément son polygone de sustentation; lorsqu'il joint les pieds, il présente des oscillations avec danse des tendons mais sans chute. En position assise on note des oscillations du tronc et de la tête. Il peut marcher sur les talons et la pointe des pieds, mais ne peut sauter à cloche pied. La course est possible mais maladroite et saccadée. Par ailleurs il existe une dysmétrie dans l'épreuve doigt-nez, rencontre des index, non aggravée par l'occlusion des yeux, une adiadicocinésie dans l'épreuve des marionnettes et du retournement des mains. L'écriture est lente et défectueuse : l'enfant fait un trait au lieu d'un point, ne peut suivre les lignes du cahier, ne respecte pas la hauteur des lettres. La parole est rare, lente, un peu scandée. Pas d'hypotonie (ni ballant, ni hyperextensibilité).

Il existe en outre une note extrapyramidale avec faciès figé, pauvreté de la mimique, hypersalivation, dystonie d'attitude avec mouvements lents de la tête et des lèvres, roue dentée au niveau du poignet et du coude.

L'examen neurologique est par ailleurs normal : réflexes tendineux tous obtenus, absence de signes pyramidaux, de paralysie des nerfs craniens. Les réflexes photomoteurs sont présents.

L'EEG, la radiographie du crâne, la scintigraphie cérébrale, l'EMG et la vitesse de conduction nerveuse sensitive et motrice sont normaux.

Le développement intellectuel paraît satisfaisant. Le QI global est à 84 (verbal 87, performances 84), probablement sous estimé compte tenu de la lenteur de son comportement, le niveau graphique est bas se situant à 4 ans à l'âge de 7 ans. L'enfant est en cours préparatoire où il a appris à lire mais avec difficulté.

D - LE SYNDROME INFECTIEUX ET LE DEFICIT IMMUNITAIRE

1/ Symptômes cliniques

Malgré une toux fréquente et grasse, l'auscultation pulmonaire est normale. Pas d'expectoration en cure déclive. La radiographie pulmonaire montre des trainées hiliophréniques bilatérales, pédicule vasculaire non étroit. Les sinus maxillaires sont opaques à la radiographie, mais les mastoïdes sont normales. Sous traitement antibiotique poursuivi pendant 10 jours, la toux et l'opacité des sinus maxillaires régressent. Le tracé spirométrique est peu fiable en l'absence d'une coopération suffisante de l'enfant. L'exploration isotopique pulmonaire montre un syndrome restrictif pur; dans le champ droit, perfusion et ventilation sont nettement diminuées, dans les mêmes proportions dans la moitié supérieure; dans le champ gauche, ventilation et surtout perfusion sont diminuées dans l'ensemble. Bronchographie non pratiquée.

La recherche d'autres localisations infectieuses s'avère négative : absence d'infection urinaire, absence de diarrhée, de germe pathogène dans les selles et de stéatorrhée : poids des selles 78 g/jour (0,4 % du poids du corps), graisses fécales à 3 g/jour. La durée du transit au carmin est de 16 à 25 h. La radiographie du grêle est normale. La biopsie jéjunale montre une muqueuse en atrophie subtotale très modérée avec villosités un peu courtes, épithélium haut mais hyperacidophile et dédifférencié, infiltration inflammatoire du chorion d'intensité moyenne (Docteur J. Gilly).

2/ Etude de l'immunité

Outre les notions cliniques d'absence d'amygdale, de la petitesse et de la rareté des adénopathies périphériques, l'étude immunologique montre les faits suivants :

a/ Immunité humorale spécifique

- Dosage des immunoglobulines : le taux d'immunoglobulines sériques est normal : IgG 1310 mg %; IgM 194 mg % mais aussi IgA : 118 et 122 mg %.

Absence d'antiglobuline IgA par hémagglutination passive. Les IgE sont normales : 40 unités/ml. Le taux d'IgA salivaire est à 9,4 mg/100 ml (taux normal $2,2 \pm 1,4$ selon Thornaber).

- Anticorps sériques

. Taux normal d'allohémagglutinines anti B (groupe sanguin A Rh négatif) à 1/256 (témoin : 1/256).

. Antistreptokinase : 1 fois le taux normal, antistreptolysine 0 à 10 et 80 unités, antipneumolysine à 0,4 fois le taux normal, antistaphylolysine à 1 unité, anticorps inhibant l'hémagglutination du virus rougeoleux à 20, mais absence d'anticorps fisant le complément pour la varicelle. Bonne réponse anticorps 4 à 15 jours après le 3ème rappel de tétracoq : anticorps antitétaniques à 5 UI antitoxiques/ml, polio 1 et 2 à 256, polio 3 à 512.

. Absence d'anticorps antiorganes (antinucléaire, anti ADN actif et dénaturé, antimitochondrie, antimuscle lisse, antiestomac). Tests au latex et Waaler Rose négatifs.

- Les lymphocytes B du sang périphérique porteurs d'immunoglobulines de surface (immunofluorescence directe) sont à un taux normal : avec antisérum polyvalent 25 % (normal : 10 à 32 %) donc 285 mm^3 , anti IgM 13 %, anti IgG 9 %, anti IgA 1 % (Docteur Touraine, 22 janvier 1976). A la biopsie jéjunale, l'examen en immunofluorescence montre un taux légèrement diminué de plasmocytes à IgA intra-cytoplasmiques ($500/\text{mm}^2$, d'aspect très peu brillant), une nette augmentation des plasmocytes à IgM ($650/\text{mm}^2$), un taux de $12/\text{mm}^2$ pour les plasmocytes à IgG et IgE (Docteur R. Bouvier).

b/ Immunité cellulaire à médiation lymphocytaire

- Le taux de lymphocytes circulants est normal : $1520-1150/\text{mm}^3$, dont 470 et 400 petits lymphocytes.

- Le taux de lymphocytes T circulants est normal, tant en ce qui concerne les cellules à phénotype HTLA⁺ : 66,5 % (normal 49-78 %) donc $753/\text{mm}^3$, que les cellules formant des rosettes E avec des globules rouges de mouton : 72 % (normal 40 à 75 %) donc $828/\text{mm}^3$.

- L'hypersensibilité retardée cutanée à divers antigènes est normale avec à 48 h un nodule de 5 mm pour la varidase 10 unités, 5 mm pour la candidine 1/100, 6 mm pour la vaccine tuée à 1/10 de la dose vaccinnante, à 7 mm pour le divasta au 1/5, mais à 0 mm pour la tuberculine 10 unités. L'IDR à la PHA est positive à 5 mm pour 2 microgrammes et à 6 mm pour 10 microgrammes à 24 h.

Le test au DNFB est positif.

- La réponse proliférative des lymphocytes sanguins en culture vis à vis des mitogènes est anormalement faible notamment pour la PHA : taux de base 5188 dpm, PHA : 8086, Con A : 16 237, PWM : 16 490 (Docteur Touraine, 17 août 1976). De même réponse faible par l'étude cytologique avec numération des blastes : taux de base : 1 %, PHA 50 gamma : 40 %, 100 et 200 gamma : 60 %, candidine 10 gamma : 1 %, 50 gamma : 10 %, tuberculine 5 unités : 6 %, 25 unités : 5 % (docteur J. Fraisse, 2 juillet 1976).

- Les deux caryotypes pratiqués sur le sang périphérique (juin 1976 et février 1977) montrent des cultures pauvres avec indice mitotique très bas, présence d'hypoploïdie, de remaniements structuraux non spécifiques : cassures, lacunes, recombinaison, fragments de chromosomes non identifiables. Pas d'anomalie du chromosome 14.

E - LES AUTRES EXAMENS PRATIQUES sont normaux :

- hémogramme : GR 4 420 000, Hb 12,7 g %, hémat. 34 %, CCHM 36 %, GB 5000 dont PN 69 %, PE 6 %, lympho 23 %, mono 2 %, plaquettes 330 000. Myélogramme riche, hypergranuleux (77 %) dont 1,5 % d'éosinophiles, numération des plasmocytes non pratiquée, contingent lymphocytaire : 10,5 %.

- ionogramme sanguin, dosage d'alphafoetoprotéine, chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires, hydrolases acides leucocytaires : normaux.

- groupage HLA A2-A3/B7-B17

- dosage de l'hydroxylysine sur culture de fibroblastes cutanés en cours.

III - EVOLUTION

III-1 - L'enfant reçoit Levamisole 2 à 2,5 mg/kg 3 jours par semaine du 29 juin 1976 au 27 avril 1977 avec une bonne tolérance hématologique.

Pendant cette période l'évolution est la suivante :

A - Sur le plan clinique

- Hypotrophie pondérale persistante : 18 kg 700 et 115,6 cm le 24 avril 1977, donc prise de 1 kg et de 3,6 cm en 10 mois. Est au CE1.

- Légère diminution de la fréquence des infections des voies respiratoires supérieures : 4 en 10 mois.

- Télangiectasies et état neurologique inchangés; légère amélioration fonctionnelle : peut faire le cloche pied.

B - Sur le plan immunitaire

- Taux d'immunoglobulines sériques normal : IgA 126-160 mg %, IgG 1050, IgM 214.

- Taux de lymphocytes sanguins en moyenne à $1570/\text{mm}^3$ à 8 examens, dont 750 petits lymphocytes, PE 4 %.

- Le taux des lymphocytes B et T reste normal : B à 23,5 % ($489/\text{mm}^3$), E : 73 % ($1518/\text{mm}^3$), HTLA⁺ : 66,5 % ($1383/\text{mm}^3$) le 8 février 1977, la réponse aux mitogènes étant ininterprétable.

III-2 - Consultation le 2 novembre 1977 - 8 ans 6 mois

Depuis le 27 avril 1977 l'enfant ne reçoit plus de Lévamisolé.

Cette période est marquée :

A - Sur le plan clinique

- Appendicectomie le 8.7.1977 : l'appendice est examinée en microscopie optique et en immunofluorescence par le Docteur Bouvier (Hôpital Debrousse) : les formations lymphoïdes du chorion sont assez volumineuses avec gros centre clair entouré d'une réaction inflammatoire comportant d'assez nombreux plasmocytes sans polynucléaires. La sous-muqueuse est discrètement épaissie par une fibrose non inflammatoire. La musculuse, la sous séreuse et le méso sont normaux.

En conclusion : lésions d'appendicite subaigue non spécifiques.

L'étude en immunofluorescence des immunoglobulines cytoplasmiques et non des immunoglobulines de surface donne les résultats suivants :

IgA	:	aucun	plasmocyte	à	IgA
IgG	:	"	"	"	"
IgM	:	"	"	"	"
IgE	:	plasmocytes nombreux.			

A l'état normal le chorion de la muqueuse appendiculaire ne contient pas de plasmocytes. La présence de plasmocytes traduit le plus souvent un état inflammatoire subaigu, mais nous ignorons quel type d'immunoglobuline ils synthétisent (Docteur Bouvier).

- Deux épisodes rhinopharyngés, l'un en août, l'autre en octobre lequel a nécessité une antibiothérapie.

- L'enfant a maigri P = 18 kg - T = 116,5 cm.

- Le foie est perçu à un travers de doigt. La radiographie pulmonaire de face est normale.

- Pas d'aggravation sur le plan neurologique.

B - Sur le plan immunologique

- Le taux des immunoglobulines sériques montre une augmentation globale : IgA = 544 mg %, IgG = 2220, IgM = 322. Les IgA salivaires sont également augmentées : 23,7 mg % (N = 5,2).

- Taux des lymphocytes sanguins : 1340 dont 1005 de petits lymphocytes. Le pourcentage des polynucléaires éosinophiles est de 3 % (GB : 6700).

- Le test de Coombs est positif avec un réactif polyvalent et avec un réactif anti complément. Le bilan d'hémolyse est par ailleurs normal.

- Les tests cutanés d'hypersensibilité retardée sont toujours normaux.

III-3 - Hospitalisation le 31 janvier 1978 - 8 ans 9 mois

L'enfant est amené pour toux persistante associée à une hyperthermie.

Depuis Novembre deux épisodes de bronchites sévères : l'un du 9 au 25 décembre traité par Minocine, Rovamycine puis Ceporine; l'autre débute le 16 janvier et n'est pas amélioré par un traitement à la Gentalline et motive l'hospitalisation.

- Etat général médiocre : température 38°. L'enfant a encore maigri : 16 kg 400; T : 1,18 m. Le foie est perçu à trois travers de doigts. La rate est perçue à bout de doigt. Les amygdales ne sont pas visibles et aucun ganglion périphérique n'est noté.

- Télangiectasies conjonctivales bilatérales, mais aussi au niveau des oreilles. Tache pigmentée lombaire.

- L'examen neurologique est identique. Le faciès est figé.

- Sur le plan pulmonaire :

. Toux de type compression. A l'auscultation sibilances à l'inspiration et à l'expiration.

. La radiographie pulmonaire montre des adénopathies paratrachéales et interbronchiques (confirmées par les tomographies).

. La fibroscopie bronchique note une muqueuse sensiblement normale mais avec un net élargissement de l'éperon trachéal et lobaire supérieur droit. Il existe de façon diffuse des sécrétions plus muqueuses que purulentes.

Dans la cytologie bronchique : nombreuses cellules cylindriques isolées ou en amas. Aucun élément suspect de malignité (Docteur Laurent, C.H.R. Bellevue).

. A l'examen bactériologique, mise en évidence de Klebsiella pneumoniae.

. Absence de cellules anormales au myélogramme.

L'enfant est mis sous Rovamycine et Lévamisole (30 mg 3 jours par semaine).

L'enfant quitte le service fin février. La toux a régressé mais l'image radiologique est inchangée.

Si le traitement n'entraîne pas d'amélioration, l'indication de thoracotomie pour biopsie sera posée, car la suspicion de processus malin est grande.

III-4 - Nouvelle hospitalisation le 4 avril 1977

- Pas d'amélioration clinique P : 16 kg 200, température autour de 38°, gêne respiratoire et toux.

- Pas d'amélioration radiologique.

L'indication de biopsie par thoracotomie est posée.

Intervention le 11.4.1978 après préparation par corticothérapie

Docteur Chavrier : thoracotomie latérale par ouverture du cinquième espace intercostal droit. La plèvre est libre. Il existe de volumineuses adénopathies depuis le diaphragme jusqu'au sommet du thorax aussi bien en avant qu'en arrière bloquant complètement les pédicules pulmonaires. Il existe également un envahissement au niveau du lobe inférieur droit et du lobe moyen où il existe plusieurs nodules très durs. Biopsie d'un ganglion post lobaire inférieur. Résection en bloc d'un nodule à la pointe du Fowler.

- Diagnostic histologique (Docteur J. Gilly - Hôpital Debrousse
Docteur Boucheron - C.H.R. Bellevue)

Adénopathie hiliaire : prolifération tumorale envahissant le tissu conjonctif. Cette prolifération ne comporte pratiquement pas d'éléments granulomateux mais par contre on y retrouve de très nombreuses cellules géantes uni ou bi-nuclées à noyaux monstrueux bourgeonnants, parfois hyperchromatiques occupant la majeure partie d'un cytoplasme faiblement acidophile. Ces cellules pourraient témoigner d'une prolifération de type Hodgkin-Sarcome.

Poumon : aspect en faveur de lésions de pneumonie chronique d'une maladie de Hodgkin.

Donc maladie de Hodgkin stade IV : envahissement de tous les ganglions thoraciques, du parenchyme pulmonaire, du foie. A la lymphographie l'envahissement de quelques ganglions abdominaux est discutable.

La VS est à 40 %. Le fibrinogène est supérieur à 6 g/l.

Il existe un état fébrile et un amaigrissement.

- Bilan immunologique

. Le taux des immunoglobulines est normal pour les IgA, les IgG et IgM.

. Taux des lymphocytes B normal à 18 % (témoin 13 %).

. Taux des lymphocytes T diminué (Docteur Lepetit - C.H.R. Bellevue)
rosette E : 28 % (témoin : 47 %). Il est difficile de dire si cette diminution est due à la maladie de Hodgkin où si elle l'a précédée.

. Le caryotype ne peut être fait, car on ne peut obtenir un nombre suffisant de mitoses dans les lymphocytes.

. Un prélèvement de sang est adressé au Docteur Lenoir au Centre International de Recherche pour le Cancer pour obtenir une lignée de cellules lymphoïdes de ce patient et la recherche d'anticorps anti EBV.

- L'indication thérapeutique est délicate. L'enfant reçoit la moitié de la dose habituelle, c'est-à-dire :

J₁ à J₁₅ : Natulan 50 mg/m² et Cortancyl 40 mg/m²/J

J₁ et J₈ : Caryolysine 3 mg/m²

J₁ et J₈ : Oncovin 0,7 mg/m²

J₈, J₁₆, J₂₄, J₃₁ : Velbé 0,1 mg/kg.

EN RESUME

Ataxie téléangiectasie chez un enfant de 7 ans caractérisée :

- sur le plan clinique par un syndrome cérébelleux avec note extrapyramidale, des téléangiectasies conjonctivales puis cutanées. Un syndrome infectieux discret.

- Sur le plan immunologique par un taux normal d'IgA sériques, avec faible réponse aux mitogènes des lymphocytes sanguins en culture.

- Sur le plan évolutif par l'apparition, à l'âge de 8 ans 9 mois, d'une maladie de Hodgkin rapidement extensive (stade IV).

OBSERVATION N°6

BENZ... Khadija

Dossier n°14 772

Service du Professeur Gilly - Hôpital Ste Eugénie

Khadija est adressée dans le service par le Docteur Préault de Dieulefit pour bilan d'un syndrome infectieux. Elle est âgée de 4 ans 7 mois.

I - ANTECEDENTS

A - FAMILIAUX

Le seul renseignement connu est la présence de quatre frères et soeurs âgés de 8 ans et demi (garçon), 7 ans (fille), 2 ans et demi (garçon), 7 mois (garçon).

B - PERSONNELS

1/ Khadija est née le 24.3.1973.

2/ Vaccinations

BCG le 11.5.1973

Autres vaccinations : pas de renseignements.

3/ Développement psychomoteur

Aucun renseignement.

4/ Maladies

Première hospitalisation à Salon à l'âge de 6 mois, du 20 septembre au 9 novembre 1973

- Cliniquement : diarrhée, hyperthermie, otorrhée purulente

- Biologiquement :

- . Electrophorèse des protéines normale
- . Test à la sueur négatif
- . Dosage des graisses fécales normal
- . Klebsiella à la coproculture.

Deuxième hospitalisation à Salon du 8 décembre 73 au 9 janvier 1974

Cliniquement : otite purulente bilatérale, diarrhée, hyperthermie, hypotrophie importante : 5 kg 700 à 9 mois.

L'amélioration des troubles digestifs sous régime sans gluten fait suspecter le diagnostic de maladie caeliaque.

Troisième hospitalisation du 18 janvier 1974 au 16 mars 1974

Devant la répétition des otites purulentes une adénoïdectomie est pratiquée.

Nouvelle amélioration des troubles digestifs sous régime sans gluten qui semble confirmer le diagnostic de maladie coeliaque.

Séjour à la pouponnière de Six Fours de mars 1974 à mai 1976

- Cliniquement :

- . Infections des voies aériennes supérieures nombreuses.
- . Les troubles digestifs persistent plus ou moins améliorés par le régime. Reprise pondérale partielle.

- Biologiquement :

- . Anémie hypochrome hyposidérémique
- . Deux biopsies jéjunales en avril et juillet 75 montrent un aspect d'atrophie partielle.

Hospitalisation dans le service du Professeur Bernard à Marseille

de mai à juillet 1976

- Cliniquement : otorrhées abondantes ayant nécessité une anthrotomie bilatérale en mai 1976. Selles abondantes.

- Biologiquement :

. Déficit complet en IgA, partiel en IgG. Augmentation considérable des IgM. Lymphocytes B : taux normal.

. Immunité cellulaire défaillante : aucune allergie cutanée; taux des lymphocytes T très diminué.

. Les fonctions immunitaires non spécifiques sont normales.

. Présence de *Lamblia* dans les selles.

Le diagnostic de maladie cœliaque est éliminé. Celui de déficit immunitaire combiné est porté.

Prescription d'une antibiothérapie et d'injection intramusculaire tous les 15 jours de gammaglobulines.

Séjour en pouponnière du 17.7.76 au 5.2.77

marqué par des otorrhées bilatérales et des bronchites à répétition.

Nouvelle hospitalisation à Salon du 9.2.77 au 8.6.77

- Cliniquement : otorrhée, épisode pulmonaire rebelle à l'antibiothérapie et aux gammaglobulines. Les troubles digestifs ont disparu malgré un régime normal.

- Biologiquement : Anémie hypochrome. Electrophorèse des protéines normales : IgA : 30 mg/100 ml; IgG : 360 mg/100 ml; IgM : 560 mg/100 ml.

Séjour à Dieulefit du 8.6.77 au 14.9.77

- Cliniquement : bronchites - Sinusite bilatérale.

- Biologiquement : Présence de *Candida* et de *Staphylocoque Doré* dans les crachats.

II - HOSPITALISATION DU 14 SEPTEMBRE 1977 AU 26 OCTOBRE 1977 DANS LE SERVICE DU PROFESSEUR GILLY

Khadija entre pour nouveau bilan du syndrome infectieux. Le diagnostic d'AT est porté sur la découverte de télangiectasies oculaires et de troubles de la marche.

A - Fillette âgée de 4 ans et 7 mois

Poids : 11 kg 430 (soit -3 DS) - Taille : 95,5 cm (soit -2,5 DS),
PC : 47 cm (soit -2,5 DS).

- Absence d'hépatosplénomégalie et de formation lymphoïde au niveau de la gorge. Les ganglions cervicaux sont de petite taille malgré l'infection chronique.

- Vaste angiome dorsal interscapulaire (9 cm sur 8 cm), existence de quelques taches café au lait et d'une discrète kératose.

B - LES TELANGIECTASIES

Elles siègent aux angles externes et internes des paupières. Elles sont symétriques, bilatérales et horizontales. Elles n'ont pas envahi toute la conjonctive bulbaire. Leur date d'apparition ne peut être précisée. Pas de télangiectasies cutanées.

C - LE SYNDROME NEUROLOGIQUE

Il est très discret et se limite à une démarche ébrieuse sans autre signe cérébelleux.

Pas de troubles de la motilité oculaire.

Electroencéphalogramme normal.

D - LE SYNDROME INFECTIEUX - LE DEFICIT IMMUNITAIRE

1/ Le syndrome infectieux

a/ Encombrement bronchique dans les deux champs pulmonaires

A la bronchoscopie : importantes sécrétions mucopurulentes; présence de Candida et de Staphylocoque Doré dans les crachats.

Scintigraphie pulmonaire : ventilation diminuée au sommet droit; à gauche : perfusion pratiquement abolie dans les plans antérieurs de la moitié inférieure. Ventilation diminuée de la moitié inférieure.

b/ Otorrhée purulente bilatérale à Staphylocoque doré

c/ Coproculture et uroculture : pas de germe

2/ Le déficit immunitaire

a/ *Immunité humorale*

- Dosage des immunoglobulines sériques - Professeur Creyssel

IgA : 0 ; 0

IgG : 140 mg/100 ml, 150 mg/100 ml : diminuées

IgM : 1254 mg/100 ml, 2046 mg/100 ml : augmentées

IgE : 100 U/ml.

- Dosage des immunoglobulines salivaires

IgA : 6,7 mg/100 ml : taux normal.

- Anticorps sériques

. Taux légèrement abaissé des allohémagglutinines de groupe sanguin et des immunoglobulines de type IgG, allohémagglutinines anti B à 1/16 (groupe A₁ rhésus positif), dosage IgG (test de Wiener) : 1/16 (témoin 1/32).

. Antipneumolysine : taux normal; antipneumohyoluronidase : taux normal; antistaphylolysine : moins de 0,7 unité (alors que Khadija présente depuis plusieurs mois une infection à Staphylocoque doré).
titre des anticorps anti cytomégalo virus à 8. Titre des anticorps antipolio I, II, III : inférieur à 8; anti coxsackie B₁, B₂, B₃, B₄, B₅, B₆ : inférieur à 8; anticorps antitétanique : 0,5 UI antitoxique par ml; anticorps antidiptériques : 0,01 UI antitoxique par ml.

. Absence d'anticorps anti muscle strié.

- Le pourcentage des lymphocytes B

1°/ Dans le sang périphérique est normal : antisérum polyvalent 1,9 % (N : 10-32 %). Pas de troubles majeurs de la répartition des diverses classes des immunoglobulines de surface : anti IgM : 10 %, anti IgG : 8 %, anti IgA : 1 %, anti IgD : 3,5 % (Docteur Touraine 29.9.77).

2°/ A la biopsie jéjunale l'examen en immunofluorescence montre un déficit complet en immunocytes à IgA, possible mais non certain en IgE. Aspect peu fonctionnel des IgG (190/mm² peu brillants) et des IgM (190/mm² peu brillants) (Docteur Bouvier le 15.11.77).

3°/ Myélogramme : aspect normal. Le pourcentage de plasmocytes n'est pas donné.

b/ Immunité cellulaire à médiation lymphocytaire

- Le ¹taux des lymphocytes circulants est normal : 3900-4200/mm³ dont 1190 petits lymphocytes.
- Le pourcentage des lymphocytes T dans le sang périphériques est faible :
 - . cellules avec phénotype HTLA⁺ : 46,5 % (N : 49-78 %)
 - . cellules formant des rosettes E avec des globules rouges de mouton : 56,5 % (normal : 40-75 %) (Docteur Touraine).
- Les cultures de lymphocytes montre une absence presque complète de réponse aux mitogènes (Docteur Touraine) :

. malade	taux de base	658 dpm;	PHA :	3509;	Con A :	1934;	PWM :	4727
. Témoin	264	"	20834	"	40312	"	4451	
- L'hypersensibilité retardée cutanée à divers antigènes est négative, en particulier à la Candidine (alors qu'il existe une infection chronique à Candida).
- Dosage des facteurs thymiques : 1/32 - 1/32 (Professeur Bach) normal.

c/ Immunité non spécifique

- Activité phagocytaire normale.
- Activité bactéricide légèrement diminuée.

E - AUTRES EXAMENS PRATIQUES

- Caryotype 46 XX : plusieurs mitoses ont déjà quelques remaniements : une avec trois chromosomes 17, une avec une inversion péricentrique (sur 10 mitoses) (Docteur Laurent).
- Dosage du complément et de ces fractions C₃ et C₄ : normal
Total : 41 unités, C₃ : 94 mg/100 ml, C₄ : 19 mg/100 ml.
- Groupage H L A : A₁ - A₃ /B₇ - B₈.
- Dosage du lysozyme :

taux sérique	: 6,8 nanog./ml (N = 7-11)
taux intracellulaire	: 4 nanog./10 ⁷ leucocytes (N = 6-10).
- Bilan hépatique : légère augmentation des SGOT : 32 (N 25 UI/l) et des phosphatases alcalines : 595 (N 550 UI).
- Recherche négative d'alphafoetoprotéine sérique.
- Dosage adénosine - déaminase : négatif

L'enfant quitte le service le 14 novembre avec une prescription de facteur de transfert. Elle reçoit au cours du mois de décembre deux injections sous cutanées par semaine pendant quatre semaines.

III - HOSPITALISATION DU 14 JANVIER 1978 AU 10 MARS 1978

A - CLINIQUEMENT

Aucune amélioration. L'encombrement pulmonaire persiste inchangé. La fillette présente également une otorrhée purulente.

B - ETUDES IMMUNOLOGIQUES (donc après facteur de transfert)

1/ Immunité humorale

- Pas de modifications du taux des immunoglobulines sériques :

IgA : traces

IgG : 100 mg/100 ml

IgM : 500 mg/ml

- Le pourcentage des lymphocytes B dans le sang périphérique est abaissé par rapport au précédent examen (Docteur Touraine) : 10 % avec antisérum polyvalent (examen précédent : 19 %; N = 10-32 %).

2/ Immunité à médiation cellulaire

- Le taux des lymphocytes circulants est toujours normal.
- Le pourcentage des lymphocytes T dans le sang est supérieur à celui de l'examen précédent (Docteur Touraine) :
 - . cellules avec phénotype HTLA⁺ : 65 % (contre 46,5 %)
 - . cellules formant rosettes E : 63 % (contre 56,5 %).
- La réponse proliférative aux mitogènes est presque nulle.
- Les tests cutanés sont toujours négatifs.

L'injection de facteur de transfert n'ayant entraîné aucune amélioration clinique ou biologique, on pose l'indication de greffe de cellules épithéliales.

IV - LE 9 FEVRIER 1978 GREFFE DE CELLULES EPITHELIALES (Docteur Touraine)

Les cellules sont obtenues à partir de fragments de thymus d'enfants soumis à la chirurgie cardiaque, cultivés en laboratoire pendant une période de quatre semaines avec contrôle de viabilité et de stérilité et des changements périodiques des milieux de culture.

Pendant cette période la plupart des cellules lymphoïdes quittent les fragments thymiques qui deviennent constitués essentiellement de cellules épithéliales injectées par voie intrapéritonéale et intramusculaire.

15 jours, après nouveau bilan de l'immunité :

1/ Immunité humorale

- . Taux identique des immunoglobulines.
- . Pourcentage des lymphocytes B sanguins : 11,7 %.

2/ Immunité cellulaire

- . Lymphocyte T : HTLA⁺ : 49,5 %
 rosette E : 41 %.
- . La culture de lymphocytes donne une réponse presque nulle aux mitogènes.

La greffe de cellules épithéliales ne semble pas apporter d'amélioration ni clinique, ni biologique.

EN RESUME

AT diagnostiquée à l'âge de 4 ans et 7 mois chez une fillette connue comme étant atteinte d'un déficit immunitaire combiné depuis un an.

- Cliniquement : début atypique par des troubles digestifs évoquant un syndrome coeliaque. Ataxie discrète. Télangiectasies oculaires et troubles cutanés de la pigmentation. Syndrome infectieux important avec otorrhée purulente bilatérale et bronchites récidivantes sévères à Staphylocoque doré et Candida.

- Biologiquement : déficit de l'immunité humorale avec baisse des IgA et des IgG, déficit cellulaire important.

- L'évolution n'est améliorée, ni par injections de facteurs de transfert, ni par la greffe de cellules épithéliales.

TROISIEME PARTIE

L'AT MALADIE EVOLUTIVE

CHAPITRE I

EPIDEMIOLOGIE

I - FREQUENCE DE L'AT

La fréquence réelle de l'AT est mal estimée. Aucune enquête épidémiologique complète n'est publiée à ce jour.

BODER (23) donne un pourcentage de 2 à 3 pour 100.000 enfants. Ce chiffre représente le nombre d'enfants atteints d'AT fréquentant des institutions spécialisées rapporté au nombre d'enfants scolarisés normalement dans la ville de Los Angeles.

COHEN (36) souligne l'incidence élevée de cette affection en Israel puisqu'elle est appréciée à environ 1/50 000 individus de tout âge. L'auteur précise que les sujets atteints résultent d'une même zone géographique où le taux de consanguinité est important.

L'AT est une maladie ubiquitaire. Elle est décrite dans toutes les races.

II - MODE DE TRANSMISSION : LE GENE AT

L'AT est une maladie héréditaire à transmission récessive autosomique. Les deux sexes sont également touchés. TADJOEDIN (155) et FERAK (47) notent plus de 50 % de formes familiales et un taux de consanguinité supérieur à celui de la population normale.

Aucun test clinique ou biologique ne permet actuellement de dépister les sujets hétérozygotes. Cependant il n'est pas exceptionnel de retrouver chez un des parents ou chez un des membres de la famille, une manifestation de l'AT, soit des télangiectasies, soit une diminution du taux des IgA ou des IgE, mais également une incidence élevée des cancers et des modifications fréquentes du caryotype.

SWIFT (153) étudie 27 familles de patients atteints d'AT. Il observe :

- une mortalité par cancer avant 75 ans nettement supérieure à celle de la population normale
- le risque de mourir d'un cancer avant l'âge de 45 ans est multiplié par 5
- les sujets suspects d'hétérozygotisme pour le gène AT représenteraient plus de 5 % de toutes les personnes qui décèdent d'une affection maligne avant 45 ans.
- les processus malins les plus souvent rencontrés sont les carcinomes ovariens, gastriques et biliaires ainsi que les leucémies et les lymphomes. Des carcinomes du pancréas, des cancers cutanés basocellulaires et des cancers du col utérin sont également décrits.

Une relation entre le gène AT et les processus malins existe. Son importance réelle sera établie lorsqu'il sera possible d'identifier avec certitude les sujets hétérozygotes. Il semble justifié d'entreprendre une surveillance précoce des personnes suspectes d'hétérozygotisme et de les faire bénéficier avant l'âge de 45 ans des méthodes de dépistage des cancers.

COHEN (36) réalise une étude cytogénétique de sujets atteints d'AT, mais également de certains membres de leurs familles, hétérozygotes obligatoires ou suspects. Les chromosomes sont observés à partir de culture de lymphocytes et de cultures de fibroblastes cutanés. Les parents ayant un phénotype normal ont cependant un pourcentage de cassures chromosomiques supérieur à celui d'une population témoin. Ces altérations sont plus fréquentes dans les fibroblastes que dans les lymphocytes. Ce fait est identique chez les sujets malades. La présence d'un marqueur chromosomique 14 q + dans les fibroblastes de certains parents est particulièrement intéressante. Ce marqueur n'est pas retrouvé dans les lymphocytes. Ces différentes constatations pourraient être l'expression de l'hétérozygotisme.

III - NOS OBSERVATIONS

	<u>N°1</u>	<u>N°2</u>	<u>N°3</u>	<u>N°4</u>	<u>N°5</u>	<u>N°6</u>
Origine	Française	N. Africaine	Portugaise	Portugaise	Française	N. Africaine
Sexe	F	M	F	F	M	F
Consanguinité	non	non	non	non	non	?
Maladie						
familiale	oui	non	oui	oui	non	?
Présence de signes dans la famille	IgA ↓ chez une soeur	?	non	non	cancer chez une tante ma- ternelle	?

? = *pas de renseignements*

EN RESUME

L'AT est une maladie relativement rare. Elle est ubiquitaire et se transmet sur le mode récessif autosomique. La baisse du taux des IgA ou des IgE, la fréquence élevée des cancers, les cassures chromosomiques et la présence d'un marqueur chromosomique chez les sujets hétérozygotes présumés ou obligatoires pourraient être l'expression du gène AT.

Nos observations sont en accord avec les données de la littérature quant au mode de transmission. Une seule fois un caractère évoquant l'hétérozygotisme est mis en évidence (taux sérique d'IgA diminué chez une soeur du cas n°1).

CHAPITRE II

LES SIGNES NEUROLOGIQUES

Au centre des premières publications, les signes neurologiques suscitent un intérêt moindre depuis leur description attentive en 1963 par BODER et SEDGWICK (21). Ils gardent cependant toute leur importance puisqu 'ils révèlent la maladie dans plus de 90 % des cas.

I - LE SYNDROME CEREBELLEUX

Le tableau clinique a un aspect stéréotypé.

A - CLINIQUE

L'ataxie est presque toujours le premier symptôme. Dans plus de 90 % des cas elle révèle la maladie. Elle apparaît chez le nourrisson. L'interrogatoire retrouve souvent un ballant de la tête et des oscillations du tronc au cours de la première année de vie. Elle devient évidente à l'acquisition de la marche. Les premiers pas sont d'emblée perturbés.

L'ataxie est au début purement statique. La marche est ébrieuse. La station debout entraîne des oscillations du corps dans toutes les directions avec danse des jambiers antérieurs. L'occlusion des yeux n'aggrave pas les signes.

L'ataxie devient ensuite statique et cinétique. L'hypermétrie, le tremblement intentionnel s'observent à l'épreuve "ton nez - mon doigt". L'asynergie et l'adiadococinésie sont également retrouvées à l'examen patient. La parole est lente et scandée. La force musculaire est conservée. L'hypotonie musculaire est responsable de la diminution des réflexes ostéotendineux ou de leur caractère pendulaire. La sensibilité est intacte au début de la maladie.

Les examens paracliniques sont de peu d'intérêt. L'électroencéphalogramme, la ponction lombaire, la radiographie du crâne sont normaux. Seule la pneumoencéphalographie gazeuse montre une atrophie cérébelleuse.

B - EVOLUTION

Les parents notent parfois une amélioration entre 2 et 5 ans. En fait, à cet âge, le développement des acquisitions motrices masque la progression de l'ataxie. A l'âge de 11-12 ans, les troubles cérébelleux rendent ces enfants dépendants du fauteuil roulant. La scolarité est perturbée par une gêne fonctionnelle très importante.

C - SUPPORT ANATOMOPATHOLOGIQUE DE CES SYMPTOMES

L'atrophie corticale cérébelleuse est constante et ceci quelle que soit l'intensité de l'ataxie. On observe une raréfaction des cellules de Purkinje et des cellules de la couche des grains. Les cellules de Purkinje restantes présentent des anomalies de position et d'orientation. Certaines d'entre elles sont attirées et basculées dans la couche des grains. Les noyaux dentelés et les olives cérébelleuses sont souvent le siège d'une dégénérescence neuronale. Ces lésions sont retrouvées par tous les auteurs qui ont pu pratiquer une autopsie dont BODER (22), THIEFFRY (159), SOLITARE (147). Seuls quelques anatomopathologistes retiennent des dilatations veineuses pouvant évoquer des téléangiectasies. La grande majorité des rapports d'autopsie signale l'absence d'anomalies vasculaires.

La microangiographie cérébelleuse réalisée par HASSLER (74) ne retient aucune lésion.

STRICH (151) observe des inclusions éosinophiles dans le cytoplasme ou les dendrites de quelques cellules de Purkinje. Leur signification n'est pas élucidée. Elles s'observent au cours des infections virales et du vieillissement.

L'ensemble de ces lésions évoque un tableau de dégénérescence chronique primitive dont l'origine n'est pas définie.

II - LES SIGNES EXTRAPYRAMIDAUX

A - CLINIQUE

Les signes extrapyramidaux sont absents au début de la maladie. Ils apparaissent vers 6-7 ans et touchent 88 % des patients atteints d'AT.

Le faciès est figé. Le sourire est doux, stéréotypé et se propage avec lenteur. La salivation est importante. Un certain degré d'hypertonie plastique se combine avec l'hypotonie cérébelleuse lors de la mobilisation passive des segments des membres. De véritables dystonies d'attitude peuvent s'observer. Les mouvements choréothétosiques sont fréquents. Ils siègent surtout au niveau du tronc, des membres supérieurs et de la tête.

B - EVOLUTION

Les manifestations extrapyramidales s'aggravent elles aussi au cours de l'évolution. Elles sont parfois au premier plan de la scène clinique et masquent l'ataxie. Ce fait est illustré par les observations de SYLLABA et HENNER (154), de BIEMOND (14) et WELLS et SHY (169). Cette prédominance s'observe surtout chez l'enfant âgé . L'observation par THIEFFRY (159) de la soeur de notre cas n°1 décrit un cas précoce de forme choréothétosique.

C - SUPPORT ANATOMOPATHOLOGIQUE

L'absence de lésions au niveau des ganglions de la base, alors qu'il existe un syndrome extrapyramidal est signalé pour la première fois par BIEMOND (14). Depuis, tous les examens histologiques confirment ce fait. THIEFFRY (159) est également surpris de ne trouver aucune lésion du système extrapyramidal dans la forme choréothétosique qu'il décrit. Au contraire chez cette même fillette il existe une atrophie cérébelleuse importante sans signes cliniques d'ataxie.

La présence constante de l'atteinte du cervelet et l'absence de lésions des corps striés laissent supposer que les manifestations extrapyramidales sont secondaires à la dégénérescence cérébelleuse; sans doute par interruption des voies de connection entre le système extrapyramidal et le cervelet.

III - LES TROUBLES DE LA MOTILITE OCULAIRE

A - CLINIQUE

Observés dans 80 % des cas, ils touchent essentiellement la motilité volontaire. Ils sont importants pour le diagnostic car ils apparaissent souvent avant les télangiectasies. Ils sont décrits avec précision par SMITH et COGAN (145), par HYAMS (84) et par THIEFFRY (158). Les anomalies sont complexes et difficiles à analyser. Les mouvements passifs sont normaux. Il n'y a pas de paralysie des nerfs craniens.

Les mouvements volontaires sont lents. Ils sont interrompus dans leur course simulant une paralysie partielle. Mais si l'on sait attendre, le mouvement se complète. Des clignements rapides au moment de l'arrêt traduisent l'effort à poursuivre le déplacement. Des oscillations de type nystagmus apparaissent lors du retour à la position de départ. On peut également noter une convergence incomplète.

Le signe le plus spécifique est le phénomène de contraversion oculaire. Il exprime l'asynergie entre le mouvement de la tête et celui des yeux : normalement pour fixer un point les yeux se déplacent avant la tête. Dans l'AT, la rotation de la tête précède le mouvement des yeux. Ceux ci semblent orientés en sens inverse et ne viennent fixer le point déterminé qu'avec retard.

B - EVOLUTION

Comme l'ataxie, les anomalies de la motilité oculaire ont une évolution progressive. Elles doivent être recherchées au début de la maladie tant elles sont discrètes. A un stade plus avancé de la maladie elles frappent d'emblée l'examineur et contribuent à donner un aspect de débilité au faciès.

C - SUPPORT ANATOMOPATHOLOGIQUE

L'absence habituelle de lésions des voies oculomotrices laisse supposer l'origine cérébelleuse de ces troubles. Pour HYAMS (84) ces anomalies sont un signe de l'ataxie cérébelleuse.

IV - AUTRES SIGNES NEUROLOGIQUES : NEUROPATHIES PERIPHERIQUES ET ATROPHIE MUSCULAIRE SPINALE PROGRESSIVE

A - CLINIQUE

L'observation à long terme de patients plus âgés révèle l'apparition de signes de neuropathies périphériques et un tableau d'atrophie musculaire progressive. Cette évolution est illustrée par le rapport de GOODMAN (64). Il décrit les cas d'un frère et d'une soeur âgés respectivement de 42 et 38 ans. Ce sont les patients les plus âgés notés dans la littérature. Ces deux sujets présentent une faiblesse musculaire généralisée avec atrophie distale très marquée et des fasciculations importantes des muscles. Il existe une contracture en flexion des orteils. L'électromyogramme évoque une radiculopathie ou/et une polyradiculopathie. La biopsie musculaire confirme l'atrophie de type neurogène.

B - EVOLUTION

Elle s'intègre dans l'ensemble du tableau neurologique précédemment décrit. Les signes apparaissent au moment de l'adolescence alors que l'ataxie et les manifestations extrapyramidales confinent déjà ces sujets à la chaise roulante. Si aucune complication infectieuse ou maligne n'entraîne une mort rapide, ces malades deviennent grabataires.

C - SUPPORT ANATOMOPATHOLOGIQUE

La biopsie de nerf périphérique en microscopie optique révèle des lésions dégénératives non spécifiques. L'étude en microscopie électronique d'une biopsie de nerf sural chez la soeur par GARDNER et GOODMAN (57) met en évidence la présence de "corps zébrés" au niveau de la gaine de Schwann. Les auteurs ne peuvent interpréter ce fait, mais ils pensent qu'il pourrait aider à la compréhension de la pathogénie.

Des lésions dégénératives sont observées à l'autopsie au niveau des cornes antérieures de la moelle et des cordons postérieurs.

STRICH (151), puis BODER (23) décrivent des cellules à noyaux géants dans les ganglions spinaux et les nerfs périphériques. Ces cellules sont décrites

également au niveau de l'antéhypophyse, de la thyroïde, du foie, des reins, du cœur et des poumons. Elles évoquent les cellules observées soit dans les lésions induites par des virus lents, soit au cours du vieillissement.

V - LES CAPACITES INTELLECTUELLES

L'impression clinique initiale de retard mental est souvent liée au faciès figé, aux difficultés d'expression, aux anomalies oculaires.

BODER (23) retient une détérioration mentale au cours de l'évolution dans 30 % des cas. Son importance réelle est difficile à apprécier. Les troubles fonctionnels compromettent la réalisation des tests. De plus ces enfants sont souvent coupés de leur milieu familial.

VI - NOS OBSERVATIONS

Voir tableau page suivante.

EN RESUME

L'ataxie cérébelleuse révèle souvent la maladie au moment de la marche et prédomine pendant le jeune âge. Elle est souvent marquée chez l'enfant plus âgé par d'autres manifestations notamment extrapyramidales.

Tardivement une atrophie musculaire d'origine spinale et des signes de neuropathies périphériques complètent le tableau. L'ensemble de ces symptômes entraîne une infirmité sévère. Les sujets meurent souvent à l'adolescence d'infections ou de cancers, alors qu'ils sont grabataires.

Les troubles de la motilité oculaire volontaire doivent être recherchés pour permettre un diagnostic précoce.

Nos observations s'intègrent dans le tableau classique sauf le cas n°6 où les signes neurologiques sont une découverte d'examen alors que le diagnostic est déjà évoqué.

	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6
Age lère hospital.	15 ans 9 mois	16 ans	8 ans	4 ans 10 mois	7 ans 2 mois	4 ans 7 mois
Age de début des troubles	19 mois acquisition de la marche	6 ans	< 1 an	15 mois	9 mois	6 mois ?
Signes révélateurs	ataxie	difficulté à la marche	ataxie	légère ataxie	ataxie	syndrome infectieux diarrhée chronique
Signes cérébelleux	oui	difficiles à individualiser	oui	très discrets	oui	très discrets
Signes extra-pyramidaux	oui	oui	non	non	discrets	non
Signes motilité oculaire	contraversion	contraversion nystagmus	contraversion	contraversion	non	non
Autres symptômes neurologiques	paraplégie	quadriparésie spastique	—	—	—	non
Evolution	décès à 16 ans 5 mois	décès à 17 ans 10 mois quadriparésie	A 10 ans aggravation ++ marche seule im- possible signes extrapyramidaux	A 6 ans 10 mois ataxie modérée signes extrapyramidaux	8 ans stable	pas de recul
Lésions anatomo-pathologiques	autopsie non faite	atrophie corticale cérébelleuse				

Les lésions anatomiques et histologiques montrent qu'on est en présence d'un processus dégénératif d'origine inconnue. La présence de grandes cellules à inclusions peut évoquer soit les modifications rencontrées au cours du vieillissement, soit les lésions rencontrées au cours des infections virales chroniques.

CHAPITRE III

LES SIGNES CUTANEOUQUEUX

Ils sont dominés par les télangiectasies oculaires mais aussi cutanées. Ce sont elles qui le plus souvent permettent le diagnostic.

I - LES TELANGIECTASIES

A - CLINIQUE

Elles apparaissent habituellement après l'ataxie, c'est à dire entre 3 et 6 ans. Elles peuvent être observées au cours de la première année et quelquefois dès la naissance.

Les télangiectasies oculaires siègent au niveau de la conjonctive bulbaire. Elles sont bilatérales, symétriques et horizontales.

Les télangiectasies cutanées moins fréquentes sont observées au niveau des zones exposées au soleil, au vent et aux frottements. On doit les rechercher au niveau du pavillon de l'oreille, des paupières, de la racine du nez. Elles sont parfois si discrètes qu'elles peuvent passer inaperçues ou simuler des pétéchies.

B - EVOLUTION

Les télangiectasies se développent progressivement. Au début les yeux paraissent "injectés de sang" au cours d'épisodes fébriles ou après exposition au soleil. Plus tard, ayant progressé, elles simulent une conjonctive, mais fait caractéristique, elles s'arrêtent au limbe sclérocornéen. La conjonctive bulbaire est la première atteinte. Elles s'étendent ensuite à toute la conjonctive. Elles ne s'accompagnent jamais de phénomènes hémorragiques.

C - ANATOMOPATHOLOGIE

Elles correspondent à une dilatation des capillaires veineux. BODER (23) pense qu'elles peuvent être interprétées comme des modifications de type progeria puisque leur aspect et leur siège sont identiques à ceux rencontrés chez le sujet âgé.

II - LES AUTRES SIGNES CUTANES

A - CLINIQUE

REED (130) décrit un certain nombre de lésions cutanées observées dans l'AT. Ces anomalies sont fréquentes, mais loin d'être constantes.

Les troubles de la pigmentation sont les plus courants. Des lésions complexes associant des zones dépigmentées et hyperpigmentées avec une atrophie cutanée et des télangiectasies évoquent la poïkilodermie ou un stade avancé d'actinite ou de radiodermite.

Un albinisme partiel, un vitiligo, des taches café au lait, des éphélides et des kystes sébacés sont également décrits par Reed.

BODER (23) insiste sur des modifications de type progeria au niveau des cheveux et de la peau. Quelques cheveux gris sont souvent trouvés chez de jeunes enfants. On observe un flétrissement précoce du visage. L'ensemble donne un aspect de vieillissement prématuré aux adolescents.

B - EVOLUTION

Ces lésions sont également évolutives, soit qu'elles s'étendent, soit qu'elles se multiplient.

C - ANATOMOPATHOLOGIE

Des études histopathologiques réalisées par REED (130), EPSTEIN (45) montrent que les modifications de la peau sont identiques à celles observées après des expositions répétées et prolongées au soleil. Ceci évoque des remaniements de type progeria et pose le problème de leur relation avec les anomalies

thymiques. Il est tentant d'établir une relation entre ces faits et les altérations cutanées accompagnant le processus normal de vieillissement, au cours duquel la fonction thymique diminue.

MAC REYNOLDS et col. (110) mettent en évidence chez deux soeurs atteintes d'AT la présence d'un collagène biochimiquement anormal au niveau de la peau. Cette anomalie serait pour ces auteurs le reflet d'un trouble primitif de la différenciation tissulaire.

Au cours du vieillissement le collagène subit d'importantes modifications biochimiques comme le rappelle CHEVAT (34). L'interprétation de Mac Reynolds est donc discutable.

III - NOS OBSERVATIONS

	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6
Télangiectasies oculaires	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Télangiectasies cutanées	non	oui	non	non	non	non
Autres signes cutanés	non	non	non	non	non	angiome dorsal taches café au lait

EN RESUME

Les télangiectasies oculaires et parfois cutanées permettent le diagnostic d'AT. Elles s'accompagnent fréquemment de troubles de la pigmentation cutanée. Ces lésions évoquent des modifications de type progeria.

Nous retrouvons les télangiectasies oculaires dans toutes nos observations. Seule l'observation n°6 fait état d'autres manifestations cutanées. Dans l'observation n°5, on note l'apparition au cours de l'évolution de télangiectasies auriculaires et d'une tache cutanée pigmentée.

CHAPITRE IV

LE DEFICIT IMMUNITAIRE

Le déficit immunitaire est constant dans l'AT. D'expression variable d'un sujet à l'autre, il s'aggrave au cours de l'évolution chez un même individu.

Les infections récidivantes de l'arbre respiratoire représentent la traduction clinique habituelle de ce déficit.

Sur le plan biologique l'immunité à médiation cellulaire est presque toujours déprimée et l'immunité humorale très souvent perturbée. Le déficit est de type mixte incomplet.

I - LE SYNDROME INFECTIEUX

La sensibilité aux infections est retrouvée chez 75 % des sujets atteints d'AT. Elle se manifeste au cours de la première année de vie, mais n'est reconnue qu'entre 3 et 8 ans. Elle touche essentiellement les voies aériennes supérieures et le tractus respiratoire inférieur. Les autres localisations sont beaucoup plus rares, cutanées quelquefois, rarement digestives ou méningées.

L'enfant présente des otites, des rhinopharyngites, des sinusites, des bronchites ou des bronchopneumopathies. Au début de l'évolution ces infections sont discrètes et paraissent banales. Leur fréquence les rend ensuite suspectes. A ce stade, elles restent sensibles à l'antibiothérapie et les images radiologiques objectivent des lésions réversibles. Cependant l'aggravation se poursuit. Les épisodes infectieux se succèdent les uns aux autres. Ils réagissent mal aux traitements. Les examens paracliniques, radiographie, tomographies, bronchographie lipiodolée, bronchoscopie, scintigraphie pulmonaire mettent en évidence des lésions irréversibles de type broncheectasies. L'insuffisance respiratoire est le stade ultime. Elle entraîne la mort à l'adolescence dans 90 % des cas environ. La survenue d'un état septicémique précipite souvent l'évolution.

Les germes responsables sont au début de l'évolution des germes à parasitisme extracellulaire obligatoire, c'est à dire des bactéries dites "pyogènes" évocatrices d'un déficit immunoglobulinique. Le pneumocoque, le streptocoque, le staphylocoque sont le plus souvent en cause. Pseudomonas, Hemophilus influenzae sont également fréquents. A un stade plus avancé de la maladie des germes à parasitisme intracellulaire facultatif sont également isolés. Ils témoignent de l'importance croissante du déficit de l'immunité cellulaire. Les agents pathogènes en cause sont : Salmonella, Listeria monocytogenes, Toxoplasma, rarement le bacille de Koch, certaines levures telles que le Candida et de nombreux virus.

Les maladies infantiles d'origine virale évoluent le plus souvent sans gravité. Seuls THIEFFRY (158) et MAC KUSICK (109) décrivent des rougeoles graves. De même il n'est pas rapporté de complications sévères après vaccinations par des germes vivants lorsqu'elles sont pratiquées avant l'évocation du diagnostic. Ces faits peuvent s'expliquer par l'intensité encore faible du déficit immunitaire, en particulier cellulaire, à l'âge habituel des vaccinations et des maladies infantiles.

Les infections virales sont rarement responsables de maladies graves généralisées, mais elles jouent un rôle important dans la récurrence des épisodes respiratoires. TOURAINE (163) observe que les verrues apparaissent et se multiplient au cours de l'évolution de l'AT, mais aussi du syndrome de Wiskott-Aldrich, deux maladies où le déficit de l'immunité cellulaire s'accroît avec le temps.

II - ETUDES IMMUNOLOGIQUES

A - L'IMMUNITE HUMORALE

L'examen clinique permet d'observer une hypoplasie du tissu lymphoïde périphérique. Les amygdales palatines, le tissu adénoïdien, les ganglions sont peu développés même en cas d'infections récidivantes. La rate et le foie ne sont pas palpables. Toute hypertrophie d'un élément lymphoïde doit faire suspecter un processus malin.

1/ Les Immunoglobulines

L'électrophorèse simple des protéines sériques étant souvent mise en défaut, il est nécessaire de pratiquer une immunoélectrophorèse et surtout un

dosage spécifique de chacune des cinq classes d'immunoglobulines par immunodiffusion avec les antisérums connus et contrôlés par rapport aux standards internationaux. Ces dosages sont effectués dans le sérum mais aussi dans les sécrétions. Les résultats doivent être interprétés en fonction de l'âge (cf courbe page suivante).

a/ Les IgG

. Dans le sérum : leur taux est le plus souvent normal, mais il peut être élevé ou bas et ceci quel que soit le taux des autres immunoglobulines.

Leur métabolisme étudié par MAC FARLIN (108) est normal.

. Dans les sécrétions bronchiques ou salivaires : leur taux est également variable. Il n'existe pas de corrélation entre les concentrations sériques et salivaires.

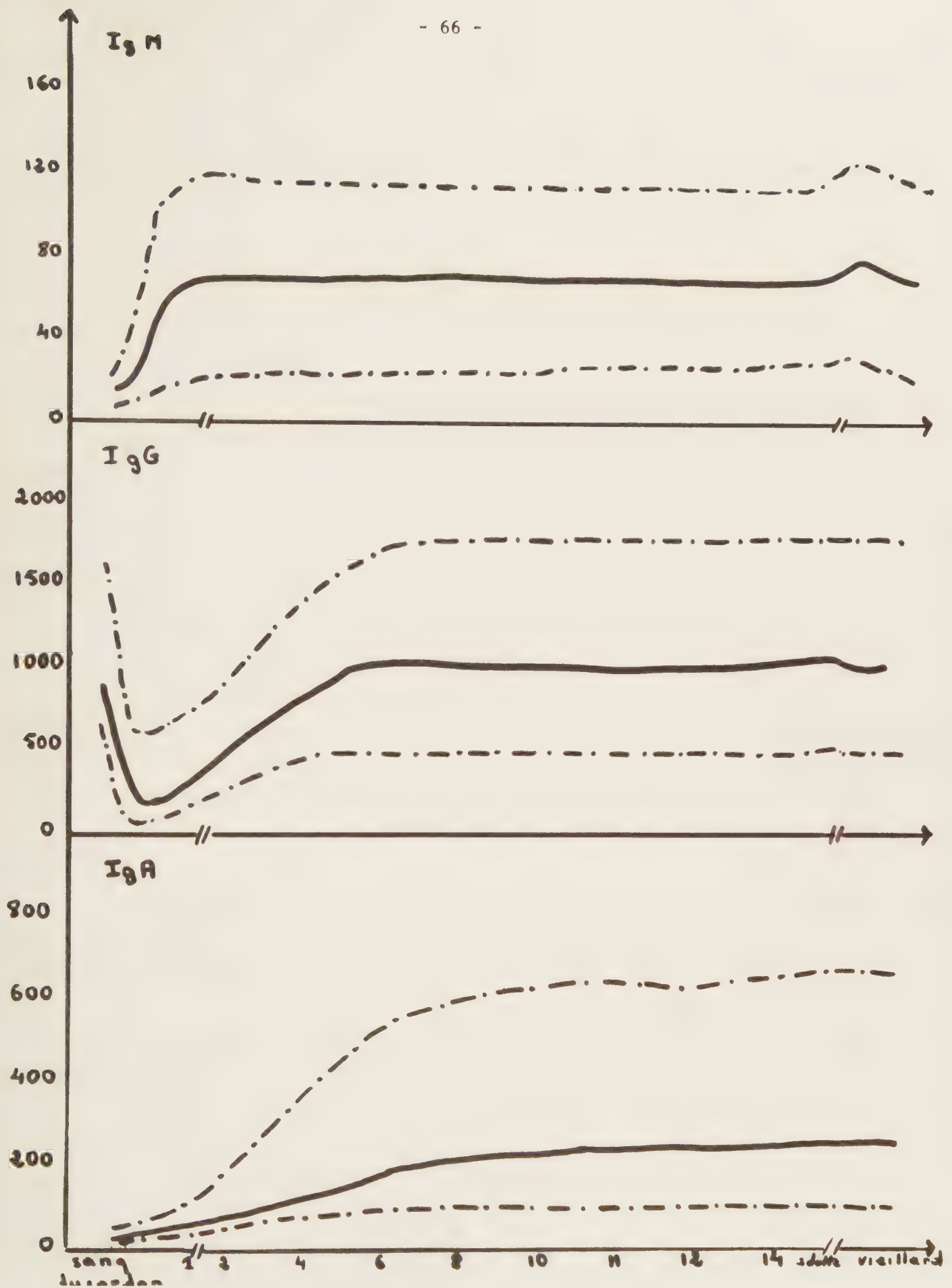
b/ Les IgA

. Dans le sérum : l'absence ou la diminution des IgA est l'anomalie immunoglobulinique la plus constante. LANLY (98), après avoir recueilli 140 observations note 34 fois un taux normal, 6 fois un taux élevé et 100 fois un taux nul ou abaissé.

L'étude de leur métabolisme par MAC FARLIN (108) met en évidence un catabolisme normal, mais une capacité de synthèse diminuée. Seuls deux patients sur onze présentent une dégradation rapide des IgA due à la présence d'anticorps anti IgA. Ces anticorps résultent probablement de l'apport d'IgA lors d'injections antérieures de gammaglobulines. Ces anticorps pouvant être responsables de violentes réactions, il est préférable de s'abstenir de tout traitement substitutif.

BIGGAR (16) et LAWTON (99) constatent un nombre normal ou élevé de lymphocytes porteurs d'IgA sur leur membrane. Ceci suggère une anomalie primitive ou secondaire de la différenciation des lymphocytes B à IgA de surface en plasmocytes sécréteurs d'IgA.

. Dans les sécrétions : Dans la salive ou les crachats elles sont diminuées ou absentes, lorsque les IgA sont abaissées ou nulles dans le sérum. La majorité des auteurs, SOUTH (148), STOBO et TOMASI (150), MAC FARLIN (108) reconnaissent ce parallélisme. D'autres, dont BELLANTI (11) observent fréquemment un taux élevé dans la salive alors que les IgA sériques sont absentes ou nulles.



Concentrations immunoglobuliniques dans le sérum humain normal en fonction de l'âge.

concentration moyenne (-); $\pm 2 D$ (.-.)

[TOURAINÉ (162)]

L'examen en immunofluorescence par

EIDELMAN (42) et MAC FARLIN (108) de la muqueuse du tractus intestinal confirme l'absence d'immunocytes à IgA chez les sujets ayant un déficit sérique.

c/ Les IgM

. Dans le sérum : Les IgM sont habituellement augmentées. Cette augmentation serait due à la présence d'une IgM de faible poids moléculaire différente de l'IgM "classique" qui est d'un poids moléculaire élevé.

STOBO et TOMASI (150), MAC FARLIN (108) suggèrent que cette IgM de faible poids moléculaire représente un essai de compensation d'un système immunitaire défaillant (IgA) par un autre.

L'augmentation des IgM s'observe le plus souvent en cas de déficit en IgA. Elle est parfois isolée. AMMAN (5) constate une élévation du taux des IgM dans le sérum d'enfants présentant des affections récidivantes d'origine infectieuse ou allergique. L'étude approfondie de l'immunité chez ces sujets ne détecte aucun déficit cellulaire ou humoral. Seule est notée la présence d'une IgM de faible poids moléculaire. L'auteur ne peut dire si cette augmentation est la cause ou la conséquence de ces affections respiratoires. Cette élévation semble en relation étroite avec la localisation respiratoire. Des infections récidivantes ou chroniques comme les endocardites infectieuses, les ostéomyélites s'accompagnent d'une augmentation des IgM mais aussi des IgG et des IgA.

Le métabolisme des IgM étudié par MAC FARLIN (108) semble normal.

. Dans les sécrétions : dans la salive et les crachats elles sont augmentées lorsque les IgA sont diminuées ou absentes. L'IgM de faible poids moléculaire est trouvée chez un seul patient de Mac Farlin .

Dans la muqueuse intestinale observée en immunofluorescence les plasmocytes à IgM sont en nombre élevé lorsque ceux à IgA sont peu nombreux.

d/ Les IgE

. Dans le sérum : 80 à 90 % des sujets atteints d'AT ont une diminution ou une absence d'IgE selon AMMAN (2) et BIGGAR (15). Ce dernier observe un déficit chez 60 % des membres de leur famille.

Le métabolisme des IgE est normal.

. Dans les sécrétions : peu de publications font état de leur dosage et ne permettent aucune conclusion.

e/ Les IgD

Leur taux et leur métabolisme sont normaux dans le sérum.

2/ Les lymphocytes B

. Dans le sang périphérique : la détermination des lymphocytes B sanguins s'effectue :

- par immunofluorescence de membrane à l'aide d'antisérum monospécifique anti-alpha (IgA), anti-mu (IgM), anti-gamma (IgG) ou anti-delta (IgD), anti-kappa et anti-lambda qui détectent les immunoglobulines de surface sur les cellules B.

- par immunofluorescence ou cytotoxicité à l'aide d'un hétéro-antisérum qui détecte toutes les populations B- (N = 10-32 %).

Dans l'AT le pourcentage global des lymphocytes B est toujours normal ainsi que le pourcentage respectif des lymphocytes B spécifiques de chaque classe d'immunoglobulines en particulier des IgA et ceci quel que soit le taux des IgA sériques.

. Dans les autres organes lymphoïdes ganglions, muqueuse intestinale, moelle osseuse, les lymphocytes B peuvent être détectés par immunofluorescence :

- au niveau du tractus intestinal en cas de déficit sérique en IgA les lymphocytes à IgA sont diminués alors que les immunocytes à IgM sont augmentés en nombre.

- Au niveau de la moelle osseuse la microscopie optique observe un pourcentage normal de plasmocytes. L'immunofluorescence détecte peu de cellules à IgA alors que celles à IgM sont nombreuses [MAC FARLIN (108)] .

3/ Etude de la synthèse des anticorps

La production d'anticorps en réponse à différentes stimulations antigéniques est très variable.

Dans l'ensemble, les sujets atteints d'AT sont capables de produire des anticorps mais à un titre inférieur à celui des sujets normaux. Pour un même antigène les réponses diffèrent d'un patient à l'autre. Chez le même individu, on obtient des résultats très divers suivant les antigènes utilisés.

La capacité de production des anticorps s'explore par dosage des anticorps naturels ou des anticorps dits ubiquitaires et des anticorps spécifiques après stimulations par des germes tués.

Le dosage des anticorps naturels, isohémagglutinines (IgM) est le plus souvent normal. L'interprétation des résultats concernant les anticorps ubiquitaires est toujours délicate, le contact préalable avec l'antigène n'est jamais certain. Il est donc préférable de doser les anticorps avant et après immunisation par des germes tués bactériens ou viraux. Les antigènes bactériens entraînent des réponses hétérogènes alors que les antigènes viraux donnent des résultats plus uniformes. Les titres d'anticorps obtenus après stimulation virale sont souvent plus faibles que chez des sujets témoins. Cette variabilité dans les réponses semble être indépendante du taux des IgA sériques. Un patient de MAC FARLIN (108) est immunisé par le virus A₂/Hong-Kong/68 par voie intramusculaire et per nasale. Il ne développe aucun anticorps neutralisant. Des volontaires vaccinés suivant le même protocole produisent des anticorps de la classe des IgA. Or le patient de Mac Farlin a un taux normal d'IgA sériques et salivaires. Dans ce cas l'incapacité à fabriquer des anticorps ne peut être attribuée au déficit en IgA.

BELLANTI (11), puis HANSEN (73) démontrent que les anticorps neutralisants d'agents viraux chez les sujets atteints d'AT sont de la classe des IgG ou des IgM lorsque les IgA sériques sont absentes. Le même fait est observé dans les sécrétions nasales.

La thymectomie chez des lapins normaux entraîne une diminution du taux des IgA sériques et des réponses anticorps faibles dans la classe des IgA [STROBER in BIGGAR (16)] .

L'anomalie de réponse des anticorps semble donc prédominer dans la classe des IgA et serait en relation directe avec le thymus.

4/ Données histologiques

Les études histologiques en microscopie optique des organes lymphoïdes périphériques mettent en évidence une déplétion des zones thymodépendantes et thymoindépendantes.

. Au niveau des ganglions, il est intéressant d'examiner ces différentes zones après stimulation antigénique. Dans l'AT, les centres germinatifs

du cortex, c'est à dire les zones thymoindépendantes, sont en nombre réduit et ceux présents sont peu développés. Le réticulum est lui très développé [BIGGAR (16)].

. Au niveau de la rate il existe également une déplétion lymphoïde et une prolifération des cellules réticulaires. Cependant les germes germinatifs sont plus développés que dans les ganglions.

. Les formations lymphoïdes du tractus intestinal sont également hypoplasiques.

B - IMMUNITE A MEDIATION CELLULAIRE

Le déficit de l'immunité cellulaire semble constant dans l'AT. Les progrès en matière d'exploration immunologique permettent de mieux le préciser. Discret au début de la maladie, il s'aggrave au cours de l'évolution : BIGGAR (16).

Les radiographies thoraciques de face et de profil, les tomographies objectivent l'absence ou l'hypoplasie thymique.

1/ Le taux des lymphocytes circulants

La numération en valeur absolue des lymphocytes (normalement supérieure à 1000) et en particulier des petits lymphocytes peut révéler une lymphopénie qui reflète le déficit en lymphocytes T. Elle n'est pas constante et varie dans le temps. Le taux des lymphocytes est souvent normal. La déplétion de lymphocytes T peut être masquée par les lymphocytes B plus nombreux.

2/ Etude de l'hypersensibilité retardée

Les tests cutanés utilisent des antigènes auxquels l'individu a dû être sensibilisé : CCB, Candidine, streptokinase, streptodornase, varidase, tuberculine. L'interprétation des résultats négatifs est difficile car ils peuvent traduire l'absence de contact antérieur ou une réponse anormale. Il est donc préférable d'utiliser des tests dynamiques étudiant la réponse à une sensibilisation induite par des corps chimiques tels que le dinitrochlorobenzène (DNCB) et dinitrofluorobenzène (DNFB). Un délai de 3 à 6 semaines est nécessaire pour interpréter les résultats. Les réponses aux divers antigènes sont le plus souvent

diminuées. Les résultats manquent souvent d'homogénéité : LANLY (98), LEVEQUE (100), EPSTEIN (44), MAC FARLIN (102).

Des négativations secondaires traduisent l'aggravation progressive du déficit.

3/ Etude quantitative des lymphocytes T

. Dans le sang : la détermination quantitative des cellules T se fait in vitro, soit en étudiant leur capacité de former des rosettes E avec les globules rouges de mouton (N = 40 à 75 %), soit en recherchant la présence à leur surface d'antigènes spécifiques reconnus par des antisérums anti HTLA⁺ (N = 49 - 78 %).

Dans l'AT le pourcentage est habituellement modérément abaissé dès l'âge de 4 à 5 ans et cette diminution s'accroît avec l'évolution de la maladie.

. Dans la moelle osseuse : il est possible de détecter la présence des lymphocytes T et leur capacité à subir les premiers stades de la différenciation sous l'effet des facteurs thymiques qui provoquent, après incubation in vitro, l'apparition à la surface de ces cellules des antigènes HTLA⁺ [TOURAIN (161)] .

Dans l'AT l'acquisition in vitro de ces premiers stades de différenciation sous l'effet de facteurs thymiques se déroule normalement.

. Au niveau des ganglions : dans l'AT, le nombre des petits lymphocytes est diminué dans la zone paracorticale thymodépendante.

4/ Etude-fonctionnelle des lymphocytes T

Certaines caractéristiques de sous populations de lymphocytes T peuvent être étudiées par :

- La transformation lymphoblastique et la prolifération cellulaire sous l'effet d'une stimulation in vitro par des mitogènes non spécifiques (PHA, Con A, PWM), par divers antigènes ou par cultures allogéniques.

- La production par les lymphocytes T sensibilisés, en présence de l'antigène, de médiateurs chimiques solubles, en particulier le MIF, facteur inhibant la migration des macrophages normaux.

Dans l'AT, la capacité de réponse est réduite avec les antigènes spécifiques, mais aussi avec des mitogènes non spécifiques.

Mac Farlin observe une réponse faible :

- . chez 14 sujets sur 18 lors de stimulation par la PHA
- . chez 10 sujets sur 18 lors de stimulation par le PWM
- . chez 16 sujets sur 16 lors de stimulation par le SLO.

Les réponses aux mitogènes non spécifiques peuvent être améliorées en augmentant leur concentration.

Parfois le sérum de sujets atteints d'AT inhibe les réponses des lymphocytes normaux. Ces faits laissent supposer la présence d'un facteur inhibiteur plasmatique dont la signification n'est pas élucidée. Est-il la cause ou la conséquence des anomalies de réponses des lymphocytes T ?

5/ Facteurs thymiques

Dans l'AT, l'évaluation dans le sérum de l'activité des facteurs thymiques fournit des chiffres normaux ou légèrement abaissés.

6/ Données histologiques

. Au niveau des organes lymphoïdes périphériques, en particulier des ganglions, les zones paracorticales (thymodépendantes) sont faiblement développées. L'hypoplasie des ganglions résulte donc de l'hypoplasie des zones thymodépendantes et thymoindépendantes.

. Au niveau du thymus : le thymus est trouvé anormal à l'autopsie : AGUILAR (1), BODER (20), PETERSON (123), SOLITARE (147).

Parfois seul un examen microscopique permet de l'individualiser : AGUILAR (1), MAC FARLIN (108). Il est alors constitué de collections dispersées d'éléments réticulaires, les thymocytes sont rares, les corpuscules de Hassal sont absents et il n'existe pas de démarcation entre la corticale et la médullaire.

Dans d'autres cas : MAC FARLIN (108), MILLER (114), PETERSON (123), STRICH (151), le thymus est moins hypoplasique, mais l'histologie constate le même aspect qui est celui d'un thymus foetal à la fin du troisième mois de gestation.

Des biopsies thymiques réalisées par HONG et PELLET (82) montrent des lésions précoces, mais elles sont moins importantes que celles rencontrées sur les prélèvements post mortem.

C - L'IMMUNITE NON SPECIFIQUE

Bactéricidie et phagocytose sont normales dans l'AT.

D - AUTRES EXAMENS

Les explorations ont pour but de déterminer l'origine du déficit immunitaire ou de préciser son mécanisme.

1/ Les différents facteurs du complément sont trouvés à des taux normaux dans l'AT.

2/ Aucun déficit enzymatique actuellement connu n'est retrouvé dans l'AT. Les taux de l'adénosine déaminase (ADA) et de la nucléoside phosphorylase (NP) sont normaux.

3/ La chromatographie des acides aminés urinaires et sanguins est elle aussi normale.

4/ Dosage de l'alphafoetoprotéine sérique

Elle est fréquemment trouvée à un taux élevé (supérieure à 30 nanogramme) chez les sujets atteints d'AT [WALDMANN et MAC INTIRE (167)] .

5/ Antigène carcino embryonnaire

Protéine d'origine foetale, elle est trouvée à des taux élevés par SUGIMOTO et col. (152). Elle témoignerait comme l'alphafoetoprotéine d'un trouble de la différenciation tissulaire.

6/ Groupage HLA

Il a pour but de mettre en évidence une éventuelle association entre les gènes du malade et l'un des groupes de gènes connus.

7/ Un bilan aussi complet que possible doit être entrepris si possible auprès des membres de la famille hétérozygotes suspects ou obligatoires.

III - NOS OBSERVATIONS

IMMUNITE HUMORALE

	DOSAGE DES Ig SÉRIQUES				Ig SÉCRÉTOIRES	ANTICORPS	LYMPHOCYTES B
	IgG	IgA	IgM	IgE	IgA SALIVAIRE	SÉRIQUES	SÉRIQUES
<u>Observation n°1</u>							
8 ans	↗	↘	N	non dosables			
15 ans 9 mois	≈ N	traces	↗			N	
Syndrome infectieux sévère							
<u>Observation n°2</u>							
17 ans 15 mois	↗	0	↗	↗		N	
Syndrome infectieux sévère							
<u>Observation n°3</u>							
8 ans	↗	0	↗	N	↗	N	N
10 ans	↗	0	↗		↗		
Absence de syndrome infectieux							
<u>Observation n°4</u>							
4 ans 10 mois	≥ N	0	≥ N	N	↗	N	N
6 ans 10 mois	N	0	↗		↗		
Absence de syndrome infectieux							
<u>Observation n°5</u>							
7 ans 2 mois	N	N	N	N	↗	N	N
8 ans 11 mois	N	N	N	N	↗		N
Syndrome infectieux discret							
<u>Observation n°6</u>							
4 ans 7 mois	↘	0	↗	N	N	N	N
5 ans,	↘	0	↗	N	N		N
syndrome infectieux après facteur de transfert et greffe thymique. Syndrome infectieux sévère.							

N = taux normal; 0 = taux nul

IMMUNITE A MEDIATION CELLULAIRE

OBSERVATION	TAUX DES LYMPHOCYTES CIRCULANTS	TAUX DES LYMPHOCYTES T CIRCULANTS	HYPERSENSIBILITE RETARDEE	TTL
N°1 15 ans 9 mois	N		N	↘
N°2 16 ans	N		N	N
N°3 8 ans 10 ans	N N	↘	↘ incubation varicelle N	↘
N°4 4 ans 10 mois 6 ans 10 mois	N N	↘	↘ incubation varicelle N	↘
N°5 7 ans 2 mois 8 ans 11 mois Hodgkin	N	N ↘	N N	↘
N°6 4 ans 7 mois 5 ans après traitement	N N	↘ ↘	↘ ↘	↘ ↘

L'ensemble de nos résultats fait apparaître le manque de corrélation entre l'intensité du syndrome infectieux et des perturbations immunitaires.

Des infections sévères sont observées dans les cas 1 - 2 - 6.

. Dans les cas n°1 et 6 : les immunités cellulaire et humorale sont perturbées

. Dans le cas n°2 : seule l'immunité humorale semble défaillante.

- . Dans le cas n°5 : le syndrome infectieux est discret, de même que les perturbations immunitaires, les IgA sont à des taux normaux.
- . Dans les cas n°3 et 4 : l'immunité est profondément perturbée tant sur le plan humoral que cellulaire et ces fillettes sont indemnes de tout syndrome infectieux.

IV - DISCUSSION

A - DEFICIT IMMUNITAIRE ET SYNDROME INFECTIEUX

Dans l'AT, le syndrome infectieux est caractérisé par sa prédilection pour le tractus respiratoire. L'étude immunologique met en évidence de grandes variations dans la composition du déficit immunitaire. Certains troubles sont plus fréquents et le tableau le plus classique associe un déficit progressif de l'immunité cellulaire, une diminution des IgA sériques et salivaires et une réponse anticorps souvent imparfaite.

S' il est certain que le déficit en IgA joue un grand rôle dans la sensibilité aux infections respiratoires, il semble ne pas être suffisant. Nombreux sont les sujets atteints d'AT qui ont une absence totale d'IgA sériques et salivaires et qui sont indemnes de toute infection. HANSEN (73) rapporte les cas de deux frères qui ne présentent aucune manifestation infectieuse. Ils ont cependant un déficit complet en IgA sériques et salivaires (l'un d'eux a également un déficit en IgG). Leur immunité cellulaire ne semble pas défaillante.

L'étude de MAC FARLIN (108) confirme ce fait. Il classe ses patients en trois groupes suivant la gravité du syndrome infectieux et fait apparaître une corrélation, non pas avec un déficit précis, mais avec l'intensité du déficit immunitaire dans son ensemble:

. Dans le groupe I, le syndrome infectieux est sévère. Tous les patients de ce groupe ont une dépression marquée de leurs fonctions immunitaires. Les IgA sériques sont abaissées ou absentes, l'immunité cellulaire est défaillante in vivo et in vitro.

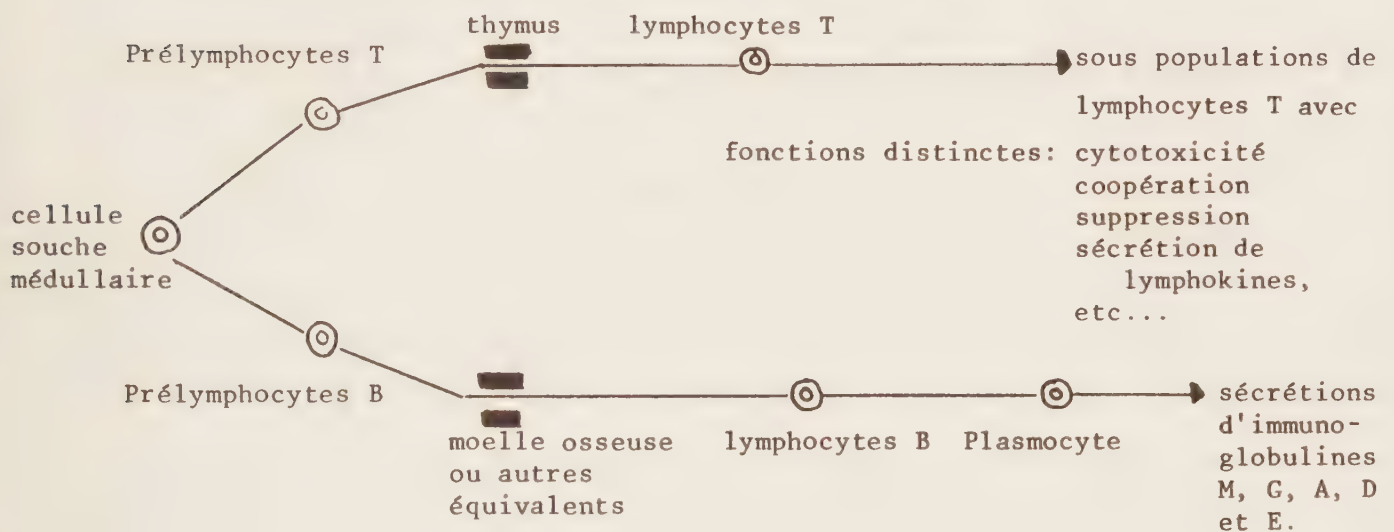
. Dans le groupe II, les infections sont fréquentes, mais le parenchyme pulmonaire est intact. L'intensité du déficit immunitaire est modérée. Un seul des paramètres immunitaires peut être perturbé, qu'il soit cellulaire ou humoral.

. Dans le groupe III, les sujets sont indemnes de tout syndrome infectieux et présentent peu de modification de leurs réponses immunitaires.

La gravité du syndrome infectieux est fonction de l'intensité du déficit immunitaire. Plusieurs mécanismes de défense sont impliqués dans la protection de l'arbre respiratoire mais il est impossible actuellement de déterminer la part respective de chacun.

B - DEFICIT IMMUNITAIRE : HYPOTHESES SUR SON ORIGINE

1/ Rappel de la maturation des lymphocytes B et T



2/ Dans l'AT

a/ *Immunité cellulaire*

L'anomalie au centre des discussions pathogéniques est l'observation constante d'une dysplasie thymique. Cette dysplasie trouve son origine au cours de la vie embryonnaire puisque l'aspect du thymus est celui d'un thymus foetal, mais elle est évolutive comme le confirment les biopsies thymiques réalisées par HONG et PELLET (82) à un stade précoce de la maladie qui montrent des lésions moins importantes. Ce fait est en accord avec le caractère progressif du déficit immunitaire.

Le taux des lymphocytes T est souvent diminué. La dysplasie thymique serait responsable d'un défaut de maturation des lymphocytes T. Suivant l'intensité de la perturbation, seules certaines populations de lymphocytes T seraient touchées en proportions variables, expliquant les discordances observées chez un

même sujet : les réactions d'hypersensibilité retardée peuvent être perturbées alors que la réponse proliférative in vitro aux mitogènes est normale ou inversement. Le taux global des lymphocytes T peut être normal même s'il existe un défaut d'une des fonctions des sous-populations T. Les autres sous-populations peuvent masquer le déficit de l'une d'entre elles.

b/ Immunité humorale

D'une façon générale, quand il existe une association entre une diminution des fonctions de l'immunité cellulaire et un déficit en immunoglobulines, deux interprétations sont possibles :

- 1/ L'anomalie porte sur les cellules T et sur les cellules B ou les plasmocytes.
- 2/ L'anomalie des cellules T retentit sur la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes.

Les perturbations de l'immunité humorale pourraient trouver leur origine dans un défaut de maturation de l'équivalent de la bourse de Fabricius (moelle osseuse ou autres équivalents) par anomalie de l'interaction entoderme.. mésoderme. Cette hypothèse émise par MAC FARLIN (108) impliquerait un déficit global ou partiel des lymphocytes B.

Dans l'AT, le pourcentage global des lymphocytes B est normal, ainsi que la répartition entre les lymphocytes porteurs d'immunoglobulines de surface. On observe un pourcentage normal de lymphocytes B à IgA de membrane quand il existe un déficit en IgA sériques. Ce fait témoigne d'un trouble de la transformation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs LAWTON (99) .

Les expériences réalisées chez l'animal de thymectomies néonatales entraînent une diminution des IgA et des anticorps de la classe des IgA et des IgG [PETERSON and col. (123)].

Les perturbations de l'immunité humorale semblent donc en relation avec l'anomalie thymique. Il est établi que les lymphocytes T ont la capacité de participer à la différenciation des cellules B et d'aider la synthèse d'anticorps par cette lignée cellulaire vis à vis d'un grand nombre d'antigènes. Le mécanisme de cette action n'est pas encore pleinement élucidé. Les troubles de l'immunité humorale pourraient être secondaires à un déficit de la sous-population T concernée par cette coopération avec la lignée B. A l'opposé de cette

action positive il existe des cellules T suppressives exerçant un frein sur la production d'anticorps. La mise en jeu des différentes sous-populations de cellules T dans les mécanismes de défense permet d'envisager la variabilité des déficits immunitaires qui peuvent s'observer en cas de défaillance du processus de maturation de ces cellules.

La dysplasie thymique pourrait être responsable d'une grande partie des déficits cellulaires et humoraux de l'AT.

CHAPITRE V

TRANSFORMATION MALIGNE - INSTABILITE CHROMOSOMIQUE - DEFAUT DE REPARATION DE L'ADN

L'AT est une des rares maladies génétiques connues qui associe un déficit immunitaire, une instabilité chromosomique, une prédisposition aux tumeurs malignes et un défaut de réparation de l'ADN.

I - TRANSFORMATION MALIGNE

A - FREQUENCE

L'établissement d'un registre des cancers dans les déficits immunitaires (ICR = Immunodeficiency-Cancer Registry) est entrepris en 1971 sous l'égide d'un Comité de l'Organisation Mondiale de la Santé sur les déficits primitifs de l'immunité. Plus de 200 cas de processus malins sont actuellement collectés dans les DIP (déficits immunitaires primitifs) [SPECTOR (149)] .

L'étude de ces cas montre qu'il existe une relation particulière entre déficits immunitaires et cancers puisque la mortalité par cancer dans les DIP est 100 fois supérieure à celle de la population générale [KERSEY and col. (93)] . Les 227 cas recensés dans l'ICR se classent en 7 groupes de déficits immunitaires primitifs comprenant : l'agammaglobulinémie liée au sexe (12 cas), les déficits en IgA (13 cas), les déficits immunitaires variables (70 cas), les déficits combinés sévères (11 cas), l'ataxie télangiectasie (79 cas), les déficits en IgM (7 cas) et le syndrome de Wiskott-Aldrich (37 cas) [SPECTOR and col. (149)] .

Le risque de cancer varie, suivant le type du déficit de l'immunité, de 2 % à 10 % .

Selon KERSEY and col. (92) :

<u>Maladie</u>	<u>Incidence</u>	<u>Evaluation du risque</u>
maladie de Bruton	6/approx. 100	6 %
déficits combinés sévères	9/approx. 400	2 %
déficits en IgM	6/approx. 70	8 %
Syndrome de Wiskott-Aldrich	24/approx. 300	8 %
ataxie-télangiectasie	52/approx. 500	10 %
déficits variables	4/approx. 500	8 %
TOTAL	138/approx. 1870	7 %

L'AT est le DIP qui présente le risque le plus élevé : 10 %. Il semble en fait qu'il soit sous-estimé d'après de nouvelles statistiques encore non publiées [SPECTOR dans SPECTOR (149)]. La cancérisation serait peut être le mode évolutif obligatoire dans l'AT, si les sujets ne décèdaient pas de complications infectieuses.

B - AGE ET SEXE

L'incidence la plus élevée des cancers dans l'AT se rencontre, comme dans tous les DIP à début précoce, avant 15 ans. Ces données sont à discuter dans l'AT du fait du décès habituel à l'adolescence, par insuffisance respiratoire, d'un grand nombre de patients.

Les tumeurs rencontrées dans ces DIP à début précoce sont essentiellement de type "lymphoréticulaire". Les tumeurs d'origine épithéliale apparaissent plus tardivement dans la vie. Elles s'observent dans les déficits en IgA et les déficits variables dont l'âge de début peut être plus tardif.

Dans l'AT, la fréquence des cancers est identique dans les deux sexes.

C - TYPES HISTOLOGIQUES

Dans l'AT les tumeurs rencontrées sont essentiellement de type "lymphoréticulaire", terme qui recouvre les lymphomes malins et les réticuloendothélioses.

TYPES HISTOLOGIQUES DES TUMEURS DANS L'AT

SPECTOR and col. (149) d'après l'ICR

	<u>AT</u>		<u>DIP PRIS DANS LEUR ENSEMBLE</u>	
	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage
Tumeurs lymphoréticulaires	48	61 %	129	57 %
Leucémies	18	23 %	36	16 %
Tumeurs épithéliales	9	11 %	48	21 %
Tumeurs mésenchymateuses	1	1 %	4	2 %
Tumeurs du système nerveux	3	4 %	10	4 %
TOTAL	79		227	

La répartition des types histologiques dans l'AT est assez proche de celle des DIP pris dans leur ensemble. Les tumeurs de type lymphoréticulaire prédominent également dans les déficits variables (49 %), dans les déficits combinés sévères (55 %) dans les déficits en IgM (71 %) et dans le syndrome de Wiskott-Aldrich (80 %). Dans les déficits en IgA, ce sont les tumeurs épithéliales qui sont les plus fréquentes (54 %) et dans l'agammaglobulinémie liée au sexe ce sont les leucémies (58 %). Les tumeurs d'origine mésenchymateuse ou du système nerveux sont exceptionnelles dans tous les déficits.

CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE DES TUMEURS

"LYMPHORETICULAIRES" DANS L'AT - *SPECTOR and col. (149)*

Maladie de Hodgkin	8 cas
Lymphosarcomes	14 cas
Réticulo-sarcomes	10 cas
Réticuloendothéliose maligne	1 cas
Divers (lymphomes malins dont le type histologique n'est pas ou n'a pu être précisé)	15 cas

Le mode de répartition est différent chez les sujets ayant un DIP de celui observé chez les enfants de moins de 15 ans pris parmi la population générale.

MORTALITE PAR CANCERS DE DIFFERENTS TYPES HISTOLOGIQUES
CHEZ DES ENFANTS DE MOINS DE 15 ANS KERSEY (93)

<u>Type de la tumeur</u>	<u>Enfants non sélectionnés</u>	<u>Enfants ayant un DIP</u>
Leucémie	48 %	25 % (16 cas)
Tumeurs du système nerveux	16 %	4 % (2 cas)
Tumeurs lymphoréticulaires	8 %	67 % (40 cas)
Tumeurs osseuses	4 %	2 % (1 cas)
Autres	24 %	2 % (1 cas)
		TOTAL 69 cas

Chez l'enfant ayant ou non un déficit immunitaire, ce sont les lymphocytes T qui sont le plus souvent impliqués dans les tumeurs d'origine lymphoïdes (lymphomes ou leucémies aiguës). Chez l'adulte les marqueurs de surface révèlent la présence de lymphocytes B au niveau des cellules tumorales d'origine lymphoïde KERSEY (92) . Ces constatations sont à rapprocher des études réalisées chez la souris. La majorité des tumeurs lymphoïdes induites par les RNA virus se développe aux dépens des lymphocytes T. Celles induites par des composants chimiques sont dépendantes des lymphocytes B. Par analogie, on pourrait supposer que chez l'enfant il existe une relation entre la fréquence des infections virales à cet âge et la prépondérance des tumeurs à lymphocytes T. Le problème est plus complexe. Un des rares virus impliqué dans des tumeurs chez l'homme, le virus Epstein-Barr, a comme cellule cible les cellules B KERSEY (92) .

II - INSTABILITE CHROMOSOMIQUE

L'instabilité chromosomique est décrite pour la première fois dans l'AT par HECHT en 1966 (75) . Elle est caractérisée par la fréquence élevée des cassures chromosomiques et par la prolifération de clones anormaux. Le manque de réactivité des lymphocytes aux mitogènes rend souvent l'étude cytogénique difficile ou incomplète.

A - LES CASSURES CHROMOSOMIQUES

Elles sont observées chez de nombreux patients. Le taux des cassures augmente au cours de l'évolution [GROPP (66)] . Il semble qu'elles représentent une caractéristique de l'AT, bien qu'elles ne soient pas toujours décrites. Leur

présence fait entrer l'AT dans le groupe des "syndromes des cassures chromosomiques", maladies récessives autosomiques qui comprennent l'anémie de Fanconi, le syndrome de Bloom, l'AT et le Xeroderma pigmentosum. Ces modifications chromosomiques sont observées dans les lymphocytes circulants, dans les lymphocytes médullaires [LISKER et COBO (101)] et dans les fibroblastes cutanés [COHEN (36)].

HIGURASHI et CONEN (80) montrent in vitro la sensibilité chromosomique de ces sujets aux radiations. Ce fait implique la nécessité de réaliser les études cytogénétiques avant toutes irradiations. Le nombre des cassures peut ainsi augmenter artificiellement. Les indications d'exploration radiologique chez ces malades doivent être posées avec grande prudence en raison de cette radiosensibilité. Nous avons, dans le chapitre épidémiologie, attiré l'attention sur la fréquence des cassures dans les lymphocytes et les fibroblastes des parents d'AT. Les sujets présumés hétérozygotes doivent bénéficier des mêmes règles de prudence.

MILLER et TORADO (116) montrent quant à eux la sensibilité in vitro des chromosomes des cellules dysplasiques de l'anémie de Fanconi et du syndrome de Bloom à un virus oncogène.

B - CLONES ANORMAUX DANS L'AT

En 1975, COHEN (36) recense 30 cas d'AT possédant des clones anormaux au niveau de leurs lymphocytes. Les chromosomes mis en cause sont du groupe D. Lorsqu'ils peuvent être individualisés, il s'agit toujours de chromosomes 14 (14 q). Le plus souvent il s'agit d'une translocation soit entre les deux chromosomes 14, soit entre les chromosomes 14 et 7 ou 14 et 6, soit une fois entre un chromosome 14 et un chromosome X. Dans certains cas on observe seulement un allongement du bras long du chromosome 14 sans que l'origine de cet excès de matériel ne soit déterminé. Il est décrit une fois un chromosome 14 en anneau.

MAC CAW (105) analyse 6 cas de translocations dans des lymphocytes d'AT. Trois d'entre elles se font entre les deux chromosomes 14, deux entre un n°14 et un n°7, une entre un n°14 et un X. Dans ces six observations, le point de rupture sur le bras long du chromosome 14 se situe au niveau de la bande q 12.

HECHT et MAC CAW (78) étudient les lymphocytes de 300 individus sains sans antécédents de déficit immunitaire, d'exposition aux radiations ou autres.

Ils observent dans 4 cellules (sur 6000 obtenues) une translocation entre les chromosomes 14 et 7. Dans ces quatre cas le point de rupture sur le chromosome 14 se situe sur la bande q 12. Les auteurs rapprochent ces faits de ceux observés dans l'AT et pensent qu'ils ne sont pas dus au hasard bien qu'ils ne puissent apporter aucune explication.

Des clones marqués par le chromosome 14 sont décrits également dans les fibroblastes des sujets atteints d'AT, mais également chez certains de leurs parents COHEN (36) .

L'étude d'un patient sur plusieurs années jusqu'à son décès par complication infectieuse montre que le nombre de translocations augmente alors que le nombre des cassures diminue. L'autopsie n'a pas mis en évidence de processus malin [HECHT (76)]. L'étude longitudinale d'un patient ayant développé une leucémie chronique est réalisée par MAC CAW et HECHT (105).

Avant le début clinique du processus malin il existe une translocation 14/14 dans 29 % des lymphocytes. Les lymphocytes leucémiques sont tous porteurs de cette translocation. Pour ces auteurs, cette anomalie du chromosome 14 serait étroitement liée à une croissance anormale du lymphocyte et pourrait être le point de départ des tumeurs malignes lymphoïdes.

III - DEFAUT DE REPARATION DE L'ADN

La découverte d'une anomalie de réparation de l'ADN dans l'AT résulte de deux constatations :

1/ La sensibilité clinique et chromosomique des patients atteints d'AT aux radiations. GOTOFF (65), puis CUNLIFFE (38) décrivent des complications sévères de radio-dermite après radiothérapie pour tumeurs malignes. Un cas de carcinome basocellulaire du cuir chevelu est rapporté après traitement par irradiation d'une teigne chez un patient atteint d'AT. HIGURASHI et CONEN (80) observent une élévation du taux des aberrations chromosomiques après irradiation de leucocytes en culture.

2/ L'appartenance de l'AT au groupe des "syndromes de cassures chromosomiques". Ce groupe comprend l'anémie de Fanconi, le syndrome de Bloom et le Xeroderma pigmentosum (XP). Or il s'agit de maladies récessives autosomiques présentant une instabilité chromosomique et un risque élevé de cancer. Dans le XP, les cancers cutanés sont fréquents. Les sujets atteints de cette maladie ont une

sensibilité anormale aux radiations ultraviolettes. Ces individus ont un défaut de réparation à l'ADN lorsque celui-ci est endommagé par des radiations ultraviolettes. Ces constatations font rechercher un autre type de mutation dans la réparation de l'ADN chez les sujets atteints d'AT.

HOAR et SARGENT (81) mettent en évidence une hypersensibilité cellulaire dans l'AT à l'actinomycine D, mutagène chimique ayant une cytotoxicité identique à celles des rayons gamma. TAYLOR et HARDNEN (157) confirment cette sensibilité de l'ADN aux rayons gamma. PATERSON and col. (122) étudient les fibroblastes de trois sujets atteints d'AT et de deux témoins. Ils évaluent la capacité de réparation de l'ADN après exposition aux rayons gamma. Elle est, dans l'AT, égale à la moitié de celle des témoins. Il existe donc dans l'AT un défaut de réparation de l'ADN endommagé par les radiations gamma.

IV - DISCUSSION

A - TRANSFORMATION MALIGNNE ET RESTRUCTURATION CHROMOSOMIQUE SONT-ELLES DES DONNEES CONSTANTES DANS L'AT ?

Les rapports publiés à ce jour ne permettent pas de retrouver ces deux caractères chez tous les patients atteints d'AT.

Cependant nous avons noté que le risque de cancer est sans doute sous-estimé et que les études cytogénétiques sont rendues difficiles par la non prolifération des lymphocytes.

Par ailleurs les sujets suspects d'hétérozygotisme pour le gène AT ont un risque élevé de cancer et des clones marqués par le chromosome 14 sont décrits chez eux.

Ces constatations laissent supposer que la sensibilité aux cancers et l'instabilité chromosomique sont liées au gène AT. Seule l'étude régulière et répétée des patients et de leur famille permettra d'affirmer ce caractère.

Si cette hypothèse est admise, d'autres questions se posent :

. Transformation maligne et instabilité chromosomique sont-elles deux anomalies évoluant indépendamment ou sont-elles liées ?

. Des facteurs exogènes (virus, radiations ou autres mutagènes) ou endogènes (perturbations du système immunitaire) sont-ils nécessaires pour que ces caractères innés s'expriment ?

B - RELATION ENTRE INSTABILITE CHROMOSOMIQUE, CANCER ET DEFAUT DE REPARATION
DE L'ADN

Des cassures chromosomiques s'observent dans plusieurs maladies récessives autosomiques, l'anémie de Fanconi, le syndrome de Bloom, le Xeroderma pigmentosum et l'AT. Dans ces quatre maladies les sujets sont prédisposés aux cancers.

Des clones anormaux sont décrits dans plusieurs affections malignes :

. La plus spécifique est la leucémie myéloïde chronique où la présence d'un clone marqué par le chromosome 22 (chromosome Philadelphie) est notée dans presque tous les cas.

. Des lymphocytes marqués par des chromosomes Dq+ ou Dq- sont rapportés chez quelques patients atteints de leucémie lymphoïde chronique et dans un cas de lymphosarcome.

. Des translocations du groupe D sont signalées dans le syndrome de Bloom et le Xeroderma pigmentosum HECHT (76) .

. Enfin des anomalies du bras long du chromosome 14 sont trouvées dans le lymphome de Burkitt [MANOLOV (111), ZECHT (171)] .

La fréquence des relations entre anomalies du caryotype et affections malignes est trop élevée pour être le fait du hasard. L'implication du chromosome 14 dans plusieurs désordres lymphoprolifératifs suggère que la spécificité de cette observation chromosomique est en relation avec les cellules caractéristiques de ces cancers [MAC CAW (105)] . En faveur de cette hypothèse le cas de leucémie lymphoïde chronique décrit par MAC CAW (105) où les lymphocytes leucémiques sont tous porteurs de la translocation D/D précédemment trouvée dans les lymphocytes normaux.

Il serait intéressant de pouvoir observer chez un patient la même aberration chromosomique dans les cellules médullaires, les lymphocytes circulants et les cellules d'un éventuel processus tumoral.

La relation exacte qui unit le risque de cancer à l'instabilité chromosomique n'est pas déterminée.

L'intervention de facteurs exogènes est peut être nécessaire pour lier ces deux caractères. C'est une des hypothèses évoquées par JONCAS and col. (90) . Ces auteurs mettent en évidence dans le sérum des patients atteints d'AT des

anticorps antiviral Epstein-Barr - EA (Early-Antigen). Les anticorps anti EA sont des marqueurs de l'infection active. Ils sont présents de façon significative chez les sujets porteurs d'un carcinome nasopharyngé ou de lymphome de Burkitt. Dans le lymphome de Burkitt, ils diminuent pendant les phases de rémission et augmentent en cas de rechute. L'AT et la tumeur de Burkitt ont donc deux caractères communs : des anomalies au niveau du chromosome 14 et la présence d'anticorps anti EBV-EA. Les auteurs pensent que les cellules lymphoïdes déficientes (anomalies du chromosome 14) pourraient se transformer en cellules malignes sous l'influence d'un facteur exogène (virus Epstein-Barr par exemple).

Le défaut de réparation de l'ADN après irradiation gamma est en faveur d'une anomalie initiale de la cellule lymphoïde. Il explique la sensibilité des patients aux rayons gamma. Mais d'autres mutations dans la réparation de l'ADN pourraient induire une sensibilité à d'autres facteurs oncogènes (viraux par exemple). Les translocations au niveau du chromosome 14 peuvent être le témoin ou la cause des troubles de réparation de l'ADN.

Ainsi donc instabilité chromosomique, cancer et défaut de réparation de l'ADN semblent étroitement liés. Le lien reste à déterminer.

V - NOS OBSERVATIONS

CAS		AGE	CARYOTYPE SUR LYMPHOCYTES		PROCESSUS MALINS
			CASSURES	CLONES	
N°1	1er examen	15 ans 9 mois	oui	0	0
	dernière étude	16 ans	oui	0	0
N°2	1er examen	16 ans	non pratiqué		0
	dernière étude	17 ans 10 mois			0
N°3	1er examen	8 ans	0	0	0
	dernière étude	10 ans	oui	0	0
N°4	1er examen	4 ans 10 mois	0	0	0
	dernière étude	6 ans 10 mois	oui	0	0
N°5	1er examen	7 ans 2 mois	oui	0	0
	dernière étude	8 ans 11 mois	les cultures ne poussent pas à ce jour		Hodgkin
N°6	1er examen	4 ans 7 mois	oui	0	0

Dans nos observations on note la fréquence élevée des cassures chromosomiques, mais dans aucun cas d'anomalies du chromosome 14.

Notre patient n°5, qui présente actuellement une maladie de Hodgkin, a été soumis à des études cytogénétiques régulières. Malheureusement les cultures de lymphocytes circulants ont été souvent difficiles et parfois impossibles (notamment après le début de la maladie de Hodgkin). Une lignée de cellules lymphoïdes vient d'être obtenue (Docteur Lenoir - CIRC) et devrait permettre une étude cytogénétique. La culture de cellules médullaires semble vouloir pousser. Les résultats seront intéressants à suivre. Il est à déplorer que l'étude cytogénétique des cellules tumorales n'ait pu être réalisée, le prélèvement s'étant égaré au cours de la transmission.

CHAPITRE VI

LES AUTRES MANIFESTATIONS DANS L'AT

I - LE RETARD STATURO-PONDERAL

Le retard statural est harmonieux et d'installation progressive. La taille souvent normale au départ de la maladie peut accuser un retard considérable (- 5DS) en fin d'évolution. GERSHANIK (60) étudie le taux de l'hormone de croissance. Celui-ci est toujours satisfaisant.

Le retard pondéral s'observe surtout chez l'enfant présentant un syndrome infectieux grave. Il peut entraîner des états de maigreur considérables.

II - LES ANOMALIES ENDOCRINIENNES

A - LES DYSGENESIES GONADIQUES

La première autopsie réalisée par BODER (19) mentionne l'atrophie des ovaires chez une fillette de 10 ans. Depuis de nombreuses anomalies ovariennes sont décrites: BOWDEN (26), MILLER et CHATTEN (115), SOLITARE (147), STRICH (151). Les ovaires sont absents ou hypoplasiques. L'histologie révèle un stroma fibreux avec absence des structures élémentaires. Quelques patientes peuvent avoir une puberté normale et être réglées régulièrement. BODER (23) fait observer une stabilisation de la maladie chez ces dernières.

Les anomalies testiculaires sont beaucoup plus rares et sont moins marquées. AGUILAR (1) décrit une diminution des cellules de Leydig et une spermatogénèse incomplète chez trois patients.

L'origine de cette dysplasie gonadique n'est actuellement pas expliquée.

MILLER et CHATTEN (115) rappellent que les cellules germinales migrent au cours de l'embryogénèse à travers le mésenchyme. L'anomalie du développement des cellules germinales pourrait résulter d'une mauvaise interaction entre ces deux éléments.

NISHIZUKA et SAKAKURAL (119) réalisent une expérience intéressante : La thymectomie néonatale chez une souris entraîne un arrêt du développement des ovaires mais pas des testicules. Les ovaires sont petits et caractérisés par l'absence de follicules et de corps jaune. Une telle dysgénésie s'observe quand la thymectomie est réalisée à 3 jours de vie, mais non après le 7ème jour. Ces faits sont corrigés par la greffe thymique. Pour ces auteurs le thymus joue un rôle de contrôle dans les fonctions de reproduction chez la souris femelle. Ces constatations sont à rapprocher de celles faites dans l'AT où le thymus a presque toujours un aspect foetal.

Dans nos observations : les patients 1 et 2 semblent avoir effectué une puberté normale. L'adolescente (n°1) était réglée normalement. Elle n'a pas eu de stabilisation de sa maladie après l'installation de la puberté. Le patient n°5 a des testicules de petite taille.

B - LES AUTRES ANOMALIES ENDOCRINIENNES

Des modifications histologiques sont décrites au niveau de l'antéhypophyse. BOWDEN (26), STRICH (151) observent au niveau de l'antéhypophyse des cellules géantes avec noyaux hyperchromatiques et des vacuoles dans le cytoplasme. Ces lésions sont proches de celles observées, soit au cours des infections virales, soit au cours du vieillissement. On les retrouve dans d'autres organes, foie, rein, poumons, coeur, thyroïde.

Les explorations endocriniennes ne permettent pas d'isoler un déficit hormonal d'origine hypophysaire.

Il est décrit des diabètes sucrés chez quelques patients.

III - MANIFESTATIONS AUTOIMMUNES DANS L'AT

Les maladies dites "autoimmunes" sont moins fréquentes dans l'AT que dans les déficits de l'immunité humorale [TOURAINÉ (164)]. Cependant quelques cas sont

décrits de sclérodermie et de dermatomyosite. La présence d'autoanticorps est souvent notée. AMMAN (4) étudie 18 sujets : 45 % d'entre eux ont un taux significatif d'autoanticorps. Chez ces malades il existe un ou plusieurs des anticorps suivants : antithyroglobuline, antimuscle lisse, antimuscle strié, antimitochondrie, antiimmunoglobulines (les patients n'ont pas reçu d'injection de gammaglobulines), anticanalicule biliaire, antimembrane cellulaire.

La signification de ces autoanticorps dans l'AT n'est pas élucidée.

La similitude entre les symptômes de l'AT et les troubles observés chez la souris thymectomisée à la naissance (chute des IgA, dysgénésie ovarienne et phénomènes autoimmuns) laissent supposer un rôle important du thymus.

La fonction thymique dans les phénomènes d'autoimmunisation n'est pas simple et paraît souvent contradictoire [TOURAINÉ (164)]. Cette contradiction apparente pourrait s'expliquer si l'on admet que la "self-tolérance" résulte de plusieurs facteurs ayant des effets opposés. Les sous-populations de lymphocytes T auraient une fonction importante notamment les lymphocytes T "facilitants" et les lymphocytes T "suppresseurs". Une perturbation de l'équilibre entre ces deux populations pourrait avoir des effets opposés suivant qu'elle porte sur l'un ou l'autre des facteurs.

Les infections virales pourraient jouer elles aussi un rôle, en altérant des antigènes qui entraîneraient des réactions anticorps croisées avec les auto-antigènes. Dans nos observations on note la présence d'autoanticorps antithyroïdiens chez les deux soeurs (cas n°3 et n°4).

IV - ANOMALIES BEAUCOUP PLUS RARES

Des perturbations du métabolisme du glucose sont décrites : MAC FARLIN (108) . Elles semblent en relation avec des perturbations de la fonction hépatique qui peuvent apparaître à un stade avancé de la maladie.

QUATRIEME PARTIE

HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

DONNEES ACTUELLES

POSSIBILITES THERAPEUTIQUES

CHAPITRE I

HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

DONNEES ACTUELLES

I - ANOMALIES DE LA DIFFERENCIATION TISSULAIRE DANS L'AT

L'existence d'un trouble primitif de la différenciation tissulaire au cours de l'embryogénèse est suggérée pour la première fois par PETERSON and col. (126) en 1966. Ce trouble serait responsable du défaut de maturation thymique et pourrait expliquer les anomalies vasculaires. Celles-ci entraîneraient des lésions du système nerveux. Les constatations anatomopathologiques sont en accord avec cette hypothèse au niveau du thymus qui a un aspect foetal. Par contre au niveau du cervelet les lésions sont de type dégénératif, mais il n'est pas décrit, ou exceptionnellement, des anomalies vasculaires.

Le défaut de maturation thymique serait secondaire à une perturbation du mécanisme d'interaction entre entoderme et mésoderme. AUERBACH (8) démontre chez la souris la nécessité d'une interaction entre entoderme et mésoderme pour obtenir la croissance satisfaisante du thymus. WALDMANN et MAC INTIRE (167) mettent en évidence dans le sérum des patients atteints d'AT un taux élevé (supérieur à 30 nanogrammes) d'alphafoetoprotéine. La synthèse de cette protéine se fait habituellement dans le foie foetal. Lorsque les hépatocytes arrivent à maturation (par interaction entoderme - mésoderme) cette synthèse cesse. La présence d'alphafoetoprotéine à un taux élevé dans l'AT serait le témoin d'un trouble de la différenciation tissulaire des organes nécessitant pour leur développement une telle interaction tel le thymus [AUERBACH (8)]. MILLER et CHATTEN (115) évoquent cette anomalie pour expliquer la dysgénésie ovarienne.

SUGIROTO and col. (152) trouvent dans le sérum d'AT une autre protéine foetale, l'antigène carcinoembryonnaire. Cette protéine est habituellement présente dans l'intestin, le foie et le pancréas entre le deuxième et sixième mois de gestation. Lorsque la différenciation du tissu entodermal de l'appareil digestif est terminé, la production de l'antigène carcinoembryonnaire est réprimée.

TROUILLAS (166) classe l'AT dans le cadre des polydysplasies mésodermiques. La mésodermose serait responsable de l'atteinte du tissu lymphoïde, des télangiectasies et des autres troubles cutanés. La neuroectodermose toucherait le tissu nerveux. Les cellules géantes observées dans différents organes seraient le fondement de cette dysplasie tissulaire.

Si la présence de protéines foetales dans le sérum de patients atteints d'AT est en faveur d'un défaut de maturation tissulaire, il est difficile de dire avec certitude quels organes sont directement concernés par cette anomalie. Le trouble primitif, vraisemblablement métabolique, à l'origine de cette perturbation reste à déterminer.

Dans le paragraphe suivant nous discutons le rôle que pourrait jouer la dysplasie thymique dans la pathogénie des différents symptômes de cette maladie.

II - IMPORTANCE DU DEFICIT IMMUNITAIRE DANS L'AT

A - DEFICIT IMMUNITAIRE - SYNDROME INFECTIEUX

La seule certitude actuelle est la responsabilité du déficit immunitaire dans le syndrome infectieux. Cependant nous avons vu dans le chapitre III de la troisième partie de ce travail qu'il est impossible d'établir une relation précise entre la gravité des complications infectieuses et une perturbation précise de l'immunité.

B - DEFICIT IMMUNITAIRE - SYNDROME NEUROLOGIQUE

La participation du déficit immunitaire dans les lésions du système nerveux est évoquée par la présence des cellules géantes. Celles-ci s'observent également au cours des infections virales chroniques et au cours du vieillissement, deux processus qui seraient en étroite relation avec le déficit de l'immunité à médiation cellulaire [BODER (23)]. Dans l'AT, il est difficile d'admettre que ces processus soient à l'origine de l'atteinte neurologique. Celle-ci précède souvent le déficit immunitaire et elle concerne une zone très localisée du système nerveux, le cervelet. Cependant le déficit immunitaire pourrait aggraver des lésions préexistantes.

C - DEFICIT IMMUNITAIRE - TROUBLES CUTANEOUMUQUEUX ET AUTOIMMUNS

Deux autres symptômes de l'AT, les signes cutanéomuqueux et la présence d'autoanticorps, seraient sous la dépendance du dysfonctionnement thymique. Le thymus semble jouer un rôle important dans le vieillissement de l'organisme. L'immunité à médiation cellulaire régresse avec l'âge. Les télangiectasies dans l'AT ont une localisation identique à celles observées chez les vieillards. La constatation d'autoanticorps chez le sujet âgé est fréquente. Les manifestations cutanéomuqueuses sont pour BODER (23) du type progeria et seraient donc liées étroitement au dysfonctionnement thymique. Pour affirmer ce fait, il faudrait connaître le mécanisme exact du processus de vieillissement.

D - DEFICIT IMMUNITAIRE - DYSGENESIE OVARIENNE

La dysgénésie ovarienne est peut être dépendante elle aussi de la dysplasie thymique. C'est ce que tendent à prouver les expériences de NISHIZUKA et SAKAKURA (119). La thymectomie néonatale chez la souris entraîne une dysgénésie ovarienne qui peut être prévenue par la greffe thymique. La même expérience chez la souris mâle n'est pas suivie de lésions testiculaires.

E - DEFICIT IMMUNITAIRE ET TRANSFORMATION MALIGN

La fréquence élevée des tumeurs d'origine lymphoïde dans l'AT et dans d'autres déficits immunitaires laisse supposer une relation entre ces deux faits.

Une des hypothèses voudrait que le système lymphoïde déficient soit incapable de reconnaître et de détruire les cellules malignes. C'est la théorie de l'immunosurveillance. Cette théorie est mise en défaut par l'absence de support expérimental chez l'animal. D'autre part les sujets ayant un DIP ne font jamais de cancers multiples. Ils n'ont jamais de tumeurs polyclonales.

La deuxième hypothèse suppose une perturbation des mécanismes de régulation et de contrôle de la réponse immunitaire. Chez la souris les lymphocytes T suppresseurs ont un rôle de régulation de la réponse proliférative à divers antigènes. Les souris "Nouvelle Zélande" qui ont la capacité de développer spontanément des maladies autoimmunes et des tumeurs malignes lymphoréticulaires sont déficientes en lymphocytes T suppresseurs.

Par analogie, il est séduisant d'appliquer ce résultat à des patients dont l'immunité est perturbée. La perte de la fonction "suppressiv" entraînerait une accélération de la réponse lymphoproliférative à certains antigènes. La prolifération excessive augmenterait le risque de mutations dans ces cellules et les clones lymphoïdes anormaux ainsi formés donneraient naissance à une population de cellules malignes. Chez l'homme aucun fait ne permet de supporter cette théorie [SPECTOR (149)].

Une autre hypothèse fait intervenir l'action de certains virus. Un papovirus BKV est isolé d'un réticulosarcome cérébral chez un garçon présentant un syndrome de Wiskott-Aldrich [SPECTOR (149)]. Le papovirus BKV est également isolé des urines de plusieurs transplantés rénaux soumis à une immunothérapie suppressive. Dans l'AT la présence d'anticorps EBV-EA est signalée par JONCAS and col. (90). Les virus pourraient jouer un rôle important dans l'incidence élevée des cancers, dans les états de défaillance immunitaire, mais ils ne représentent peut être qu'un des facteurs oncogènes.

La dernière hypothèse suppose une anomalie intrinsèque de la cellule lymphoïde. Cette théorie implique que le déficit immunitaire et la sensibilité tumorale soient deux manifestations distinctes du défaut primitif de la cellule lymphoïde. En faveur de cette hypothèse deux constatations : l'instabilité chromosomique, en particulier les modifications du bras long du chromosome 14, et le défaut de réparation de l'ADN après radiations gamma. Ces deux perturbations observées dans les lymphocytes seraient le témoin d'un déficit intrinsèque de la cellule lymphoïde. Le déficit immunitaire et le risque de transformation maligne seraient deux manifestations indépendantes d'un défaut primitif de la cellule lymphoïde.

III - CONCLUSIONS

L'étude physiopathologique de l'AT est complexe et ceci pour plusieurs raisons :

1/ Le déficit primitif induit par le gène AT n'est pas déterminé.

2/ Les lésions secondaires à ce trouble ne sont pas d'emblée fixées. Elles sont évolutives et le tableau classique de l'AT est le dernier stade d'un processus dont les étapes sont encore inconnues.

3/ Les différents symptômes peuvent avoir une interaction les uns sur les autres.

4/ Enfin, le problème est d'autant plus difficile à résoudre que les connaissances fondamentales dans les disciplines concernées par ce syndrome comptent encore de nombreuses énigmes.

Le défaut de réparation de l'ADN dans l'AT, découverte la plus récente, suscite un grand intérêt. Il expliquera peut être certains symptômes (cancer ?) mais il semble difficile de penser qu'il puisse être le déficit de base.

Il est donc nécessaire de réaliser une étude approfondie des patients atteints d'AT, mais également de leur famille. Ces études doivent se répéter au cours de l'évolution. Dans l'état actuel de nos connaissances il faut entreprendre :

1/ chez ces patients :

- . un bilan aussi complet que possible de l'immunité
- . des études cytogénétiques au niveau des lymphocytes médullaires, circulants et éventuellement au niveau des cellules tumorales en s'appliquant à rechercher une anomalie du chromosome 14

- . la recherche d'anticorps anti EBV-EA
- . la recherche d'un défaut de réparation de l'ADN.

(Ces deux dernières recherches sont effectuées actuellement dans la région Lyonnaise par le Docteur Lenoir CIRC).

2/ Dans leur famille, auprès des sujets suspects d'hétérozygotisme ou chez les parents hétérozygotes obligatoires, il faut effectuer une enquête précise :

- . recherche de processus malins
- . étude de l'immunité
- . étude cytogénétique

Lorsqu'il sera possible de dépister avec certitude les sujets hétérozygotes, il sera intéressant de rechercher chez eux un défaut de réparation de l'ADN.

Ces bilans ne sont qu'approximatifs. Il est évident que toutes découvertes nouvelles dans les disciplines fondamentales doivent bénéficier à l'AT pour que, inversement, tout élément nouveau observé dans l'AT fasse progresser les connaissances fondamentales.

CHAPITRE II

POSSIBILITES THERAPEUTIQUES

I - LES THERAPEUTIQUES SYMPTOMATIQUES RESTENT AU PREMIER PLAN

Elles ont pour but d'essayer de freiner l'évolution des différents symptômes.

- Les complications neurologiques sont combattues par la kinésithérapie et la rééducation.

- Les complications infectieuses sont traitées par l'antibiothérapie adaptée aux germes, le drainage des bronches et la kinésithérapie respiratoire.

Les gammaglobulines purifiées doivent être prescrites avec une extrême prudence car elles peuvent entraîner la formation d'autoanticorps anti IgA. Chez les patients ayant encore une certaine quantité d'IgA dans leur sérum, on peut observer des chocs importants.

Les vaccins à germes vivants sont à contre-indiquer formellement. Les autres peuvent entraîner une stimulation de la fonction immunitaire restante.

- Le traitement des complications malignes pose un grave problème, car ces sujets sont très sensibles aux thérapeutiques antitumorales. La radiothérapie est formellement proscrite. Une des actions les plus efficaces est peut être préventive en évitant de soumettre les patients atteints d'AT à des irradiations trop fréquentes.

II - TRAITEMENTS A VISEE ETIOLOGIQUE

Ils sont décevants; certains apportent des améliorations biologiques transitoires mais rarement des améliorations cliniques.

A - LE LEVAMISOLE

Certaines études montrent que le Lévamisole accroît la résistance de

l'organisme à l'invasion primaire par des bactéries, des virus ou des cellules tumorales dont celle de LODS (102) . Il agirait essentiellement au niveau de la défense cellulaire.

Un de nos patients (n°5) a été traité pendant 6 mois par le Lévamisolé. Il n'a pas eu de modification des tests biologiques. Le syndrome infectieux étant discret, il est difficile de juger l'effet clinique. Ce patient a développé une maladie de Hodgkin.

B - FACTEUR DE TRANSFERT

Le traitement de quatre patients atteints d'AT par BERKEL (12) repose sur l'administration hebdomadaire de facteur de transfert pendant 8 semaines.

L'administration de facteur de transfert n'influence pas la numération des lymphocytes circulants, ni le taux des lymphocytes T. Il n'y a pas de modification du titre des anticorps anti-E.B.V. On observe la positivation de certains tests cutanés et la production de MIF à divers antigènes. Les patients ne sont pas améliorés cliniquement.

Notre cas n°6 reçoit également huit injections en quatre semaines de facteur de transfert. Elles ne sont pas suivies d'amélioration clinique ou biologique.

C - FACTEURS THYMIQUES

L'administration de facteurs thymiques peut être envisagée puisqu'il existe un déficit thymique. Aucune étude n'est publiée sur cette possibilité thérapeutique.

D - TRANSPLANTATIONS THYMIQUES

Elles peuvent être de trois types, soit transplantation de thymus foetal, soit transplantation de cultures de cellules épithéliales, soit greffe de complexe thymus - sternum.

BUCKLEY (27) réalise une greffe de thymus foetal chez une fille atteinte d'AT. Un de ses frères également atteint d'AT recevra une greffe de moelle osseuse.

Elle reçoit le thymus d'un foetus âgé de 12 à 14 semaines. Les études immunologiques réalisées 16 et 26 jours après la transplantation ne font pas apparaître d'amélioration. L'état clinique reste inchangé. Cette fillette reçoit deux mois après la greffe des injections de facteur de transfert qui ne sont pas suivies d'amélioration notable.

Goya cité par BUCKLEY (27) n'a pas obtenu de résultats plus satisfaisants en transplantant des cellules thymiques et spléniques d'un foetus de 22 semaines.

Des résultats spectaculaires sont obtenus par LOPUKHIN (103). Cet auteur réalise la transplantation du complexe thymus - sternum d'enfants morts-nés chez huit enfants atteints d'AT. Une seule fois la greffe est rejetée. Les autres patients auraient une nette amélioration de leurs signes cliniques (neurologiques et infectieux) et de leur déficit immunitaire (sauf des IgA qui restent à un taux bas). Ces résultats semblent trop optimistes pour être accueillis sans réserve.

Notre patiente n°6 qui n'a pas été améliorée par le facteur de transfert reçoit une greffe de cellules épithéliales thymiques obtenues à partir de thymus d'enfants soumis à la chirurgie cardiaque. 16 jours après la transplantation, les paramètres biologiques ne sont pas modifiés.

E - GREFFE DE MOELLE OSSEUSE

Réalisée par BUCKLEY (27) chez un jeune garçon. Celui-ci reçoit avant la greffe du facteur de transfert. Le patient reçoit des cellules médullaires d'une soeur compatible, indemne d'AT. Cette transplantation est suivie d'une amélioration transitoire de l'immunité cellulaire. L'absence de chimérisme dans les lymphocytes circulants et médullaires laisse penser que cette amélioration transitoire doit être attribuée au facteur de transfert et non pas à la greffe qui a dû être rejetée.

EN CONCLUSION : Les différentes études thérapeutiques en cours ont pour but d'obtenir une amélioration des différents symptômes. Dans le futur il est possible que les découvertes de l'anomalie génétique caractéristique de l'AT et les progrès des méthodes thérapeutiques à visée génétique permettent une guérison complète... En attendant il semble justifié de faire bénéficier les sujets atteints d'AT et leur famille des méthodes de dépistage précoce des cancers et de limiter les risques d'irradiation.

CONCLUSIONS

- 1° - Nous rapportons 6 observations d'ataxie télangiectasie (syndrome de Mme LOUIS-BAR) dont trois à caractère familial. L'une développe à l'âge de 8 ans une maladie de Hodgkin et une autre a reçu sans succès une transplantation de cellules épithéliales thymiques. Deux autres enfin concernent deux soeurs qui ont un déficit immunitaire important et qui, paradoxalement, ont peu de manifestations infectieuses respiratoires.
- 2° - Nos observations confirment le caractère héréditaire de type récessif autosomique mais nous insistons sur la nécessité de rechercher, au sein de ces familles, une fréquence anormalement élevée de cancers, d'anomalies chromosomiques ou de déficits en IgA et IgE.
- 3° - Nous retrouvons dans nos observations les caractères cliniques habituels du syndrome de Madame LOUIS-BAR.
Les signes neurologiques sont toujours prédominants et précoces.
Les symptômes oculaires sont souvent méconnus et les télangiectasies tardives.
Les manifestations respiratoires sont sans rapport obligatoire avec l'importance du déficit immunitaire.
Plus récemment l'intérêt s'est porté sur les manifestations endocriniennes : retard de croissance, retard pubertaire et surtout dysgénésie ovarienne.
Le caractère évolutif de tous ces symptômes cliniques est évident et constant.
- 4° - Le déficit immunitaire est un déficit combiné. Il est partiel et il est constant. Comme les autres symptômes il est évolutif (constatations anatomiques et biologiques).
De façon générale, on trouve une dysplasie thymique (thymus de type foetal). Ce fait pourrait expliquer les anomalies variables au niveau de certaines fonctions des cellules T, d'où les désordres de l'immunité à médiation cellulaire et vraisemblablement aussi de l'immunité humorale avec plus particulièrement un trouble de la transformation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'IgA.

5° - L'évolution vers une transformation maligne est fréquemment observée dans l'ataxie télangiectasie (10 % environ) et il s'agit presque toujours de tumeurs malignes du tissu lymphoïde. Cette constatation met en cause la théorie de la surveillance immunitaire et permet d'envisager l'interrelation entre cette évolution maligne et les instabilités chromosomiques si fréquemment rencontrées dans ce syndrome (cassures chromosomiques et surtout anomalies du chromosome 14q).

6° - Cette affection suggère quelques commentaires sur la pathogénie (troubles de réparation de ADN) et sur les applications thérapeutiques proposées, lesquelles sont jusqu'à ce jour bien inefficaces.

Le Président de la Thèse

Professeur R. GILLY

Vu, p le Doyen de la Faculté de Médecine
ALEXIS CARREL

Le 1er Assesseur,

Professeur L. ROCHE

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 12 Mai 1978
Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AGUILAR M.J., KAMOSHITA S., LANDING B.H., BODER E. and SEDGWICK R.P.
Pathological observations in ataxia-telangiectasia. A report of 5 cases.
J. Neuropath. Exp. Neurol., 1964, 27, 659
- 2 - AMMAN A.J., CAIN W.A., ISHIZAKA K., HONG R. and GOOD R.A.
Immunoglobulin E deficiency in ataxia-telangiectasia.
New Engl. J. Med., 1969, 281, 469
- 3 - AMMAN A.J., DUQUESNOY R. and GOOD R.A.
Endocrinological studies in ataxia-telangiectasia and other immunological deficiency diseases.
Clin. Exp. Immunol., 1970, 6, 587-595
- 4 - AMMAN A.J. and HONG R.
Autoimmune phenomena in ataxia-telangiectasia.
J. Pediat., 1971, 78, 821-826
- 5 - AMMAN A.J.
Significance of elevated IgM levels in children with repeated respiratory tract infection.
J. A.M.A., 1974, 230, 1443
- 6 - AMMAN A.J., WARA D.W., DOYLE N.E. and GOLBUS M.S.
Thymus transplantation in patients with thymic-hypoplasia and anormal immunoglobulin synthesis.
Transplantation, 1975, 20, 457-466
- 7 - ARTHUIS M.
L'ataxie télangiectasie.
Méd. Infantile, 1968, 75, 213-230
- 8 - AUERBACH R.
Morphogenetic interactions in the development of the mouse thymus gland.
Develop. Biol., 1960, 2, 271
- 9 - BACH J.F.
Immunologie.
Flammarion Ed., Paris, 1976
- 10 - BARDARE M.
Significato delle immunoglobuline secrete nelle infezioni respiratorie recidivanti della infanzia.
Giorn. Mal. Infett., 1975, 27, 784-787
- 11 - BELLANTI J.A., ARTENSTEIN M.S. and BUESCHER E.L.
Ataxia-telangiectasia : Immunologic and virologic studies of serum and respiratory secretions.
Pediatrics, 1966, 37, 924-933
- 12 - BERKEL A.I., ERSOY F., EPSTEIN L.B. and SPITLER L.E.
Transfert factor therapy in ataxia-telangiectasia.
Clin. Exp. Immunol., 1977, 29, 376-384
- 13 - BERNARD R., ORLANDO J.P., SITRUK S. et FIESCHI J.
Les IgA salivaires chez l'enfant normal ou malade.
Pédiatrie, 1974, 29, 159

- 14 - BIEMOND A.
Paleocerebellar atrophy with extrapyramidal manifestations in association with bronchiectasis and telangiectasis of the conjunctiva bulbi as a familial syndrome.
in Proc. Ist. Intern. Congr. Neurological Sci., Brussels,
L. van BOGAERT and J. RADERMECKER, Pergamon Press, London, 1957, 4, 206
- 15 - BIGGAR W.D., LAPOINTE N., ISHIZAKA K., MEUWISSEN H., GOOD R.A. and FROMMEL D.
IgE in ataxia-telangiectasia and family members.
Lancet, 1970, 2, 1089
- 16 - BIGGAR W.D. and GOOD R.A.
Immunodeficiency in ataxia-telangiectasia.
Immunologic deficiency in man (birth defects original articles series).
The National Foundation - New York, 1975, 11, 271-276
- 17 - BLAIM A.
Immunologic disorders in ataxia-telangiectasia.
Pediat. Pol., 1972, 47, 337-340
- 18 - BOCHKOV N.P., LOPUKHIN Y.M., KULESSHOV N.P. and KOVALCHUK L.V.
Cytogenetic study of patients with ataxia-telangiectasia.
Humangenetik., 1974, 24, 115-128
- 19 - BODER E. and SEDGWICK R.P.
Ataxia-telangiectasia. A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. A preliminary report on 7 children, and autopsy and a case history.
Univ. South Calif. Med. Bull., 1957, 9, 15
- 20 - BODER E. and SEDGWICK R.P.
Ataxia-telangiectasia. A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection.
Pediatrics, 1958, 21, 526
- 21 - BODER E. and SEDGWICK R.P.
Ataxia-telangiectasia. A review of 101 cases.
in Little Club Clinics in Develop. Med., G. WALSH Ed., HEINEMANN Books,
London, 1963, 110
- 22 - BODER E. and SEDGWICK R.P.
Ataxia-telangiectasia. A review of 150 cases.
Intern. Congress on the Sci. Study of Mental Retardation, Copenhagen, 1964
- 23 - BODER E.
Ataxia-telangiectasia : Some historic, clinical and pathologic observations.
Immunologic Deficiency in man (Birth defects original articles series).
The National Foundation - New York, 1975, 11, 255-270
- 24 - BOUMSELL L., INCEFY G.S., BERNARD A., SWARTZ S., SMITHWICK E. and GOOD R.A.
T lymphocyte differentiation in vitro in ataxia-telangiectasia associated with lymphosarcoma.
J. Pediat., 1975, 87, 435-438
- 25 - BOURGEOIS C.
L'ataxie télangiectasie.
Thèse Méd., Lille 1970, n°16
- 26 - BOWDEN D.H. and DANIS P.G.
Ataxia-telangiectasia. A case with lesions of ovaries and adenohypophysis.
J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1963, 22, 549-554

- 27 - BUCKLEY R.H.
Bone marrow and thymus transplantation in ataxia-telangiectasia.
Immunologic Deficiency in man (Birth defects original articles series).
The National Foundation - New York, 1975, 11, 421
- 28 - CAPEILLE S.
Contribution à l'étude de l'ataxie télangiectasie.
Thèse Méd., Marseille 1974, n°45
- 29 - CASTAIGNE P., COMBIER J. et BRUNET P.
Ataxie télangiectasie : Désordres immunitaires, lympho-sarcomatose terminale
chez 2 frères.
Presse Méd., 1969, 77, 347
- 30 - CAWLEY L.P. and SCHENKEN J.R.
Monoclonal hypergammaglobulinemia of the gamma M type in a nine-year old
girl with ataxia-telangiectasia.
Amer. J. Clin. Pathol., 1970, 54, 790-801
- 31 - CENTERWALL W.R. and MILLER M.M.
Ataxia-telangiectasia and sino-pulmonary infections. A syndrome of slowly
progressive deterioration in childhood.
Amer. J. Dis. Child., 1958, 95, 385
- 32 - CHANDRA R.K.
Immunological studies in ataxia-telangiectasia.
Indian J. Med. Res., 1973, 61, 466-470
- 33 - CHANDRA R.K. and GHAI O.P.
Primary immunodeficiency states in Indian children.
Indian J. Med. Res., 1976, 64, 68-75
- 34 - CHEVAT J.M., WATTRE P., CHEVAT H. et GRAUX P.
Autoanticorps anticollagène chez le vieillard.
Lille Méd., 1976, 21, 845-848
- 35 - CLEM L.W. and SMALL P.A. Jr
Phylogeny of immunoglobulin structure and function.
I. Immunoglobulins of the lemon shark.
J. Exp. Med., 1967, 125, 893
- 36 - COHEN M.M., SHAHAM M., DAGAN J., SHMUELLI E. and KOHN G.
Cytogenetic investigations in families with ataxia-telangiectasia.
Cytogenet. Cell. Genet., 1975, 15, 338-356
- 37 - COMSA J.
Influences hormonales sur les fonctions immunitaires.
Pédiatrie, 1977, 32, 439-446
- 38 - CUNLIFFE P.N., MANN J.R., CAMERON A.H., ROBERTS K.D. and WARD H.W.C.
Radio sensitivity in ataxia-telangiectasia.
Br. J. Radiol., 1975, 48, 374-376
- 39 - DURAND J.P.
Leucémie aigüe lymphoblastique chez un enfant atteint d'ataxie télangiectasie.
Thèse Méd., Bordeaux 1971, n°129
- 40 - DURAND J.
Un cas atypique de syndrome de Louis Bar.
Thèse Méd., Paris 1974, n°44
- 41 - DUTAU G., CORBERAND J., ABBAL M., BLANC M., CLAVERIE P. et ROCHICCIOLI P.
Ataxie télangiectasie avec déficit immunitaire mixte et formes apparentées.
Rev. Méd. Toulouse, 1974, 10, 831-840

- 42 - EIDELMAN S. and DAVIS S.D.
Immunoglobulin content of intestinal mucosal plasma cells in ataxia-telangiectasia.
Lancet, 1968, 1, 884
- 43 - EISEN A.H., KARPATI G., LASZLO T., ANDERMANN F., ROBB J.P. and BACAL H.L.
Immunologic deficiency in ataxia-telangiectasia.
New Engl. J. Med., 1965, 272, 18
- 44 - EPSTEIN W.L., FUDENBERG H.H., REED W.B., BODER E. and SEDGWICK R.P.
Immunologic studies in ataxia-telangiectasia.
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 1966, 30, 15
- 45 - EPSTEIN W.L., REED W.B., BODER E. and SEDGWICK R.P.
Dermatologic aspects of ataxia-telangiectasia.
Cutis, 1968, 4, 1324
- 46 - FABRIS N., PIERPAOLI W. and SORKIN E.
Lymphocytes, hormones and ageing.
Nature, 1972, 240, 557
- 47 - FERAK V., BENKO J. and CAJKOVA E.
Genetik der ataxia-telangiectasia.
Acta genet. Med. et Gem., 1965, 14, 57
- 48 - FIALKOV P.J., GARTLER S.M. and YOSHIDA A.
Clonal origin of chronic myelocytic leukemia in man.
Proc. Nat. Acad. Sci. US, 1967, 58, 1468-1471
- 49 - FIREMAN P., BOESMAN M. and GITLIN D.
Ataxia-telangiectasia. A dysgammaglobulinaemia with deficit gamma 1A (B2A)-globulin.
Lancet, 1964, 1, 1193
- 50 - FONTAINE G., BONIFACE L., FARRIAUX J.P. et DUBOIS B.
Particularités neurologiques et biologiques d'une nouvelle observation d'ataxie télangiectasie.
Lille Méd., 1967, 12, 823-828
- 51 - FRANCIS R.S., VERMESS M. and WALDMANN T.A.
Ataxia-telangiectasia.
J. Canad. Ass. Radiol., 1976, 27, 92-95
- 52 - FRANÇOIS J. et NEETENE A.
Syndrome ataxie télangiectasie de Louis Bar.
Bull. Soc. Ophtal. Franç., 1961, 4, 288
- 53 - FREYCON F.
Déficits immunitaires chez l'enfant.
Rev. Lyonnaise Méd., 1970, 19 suppl., 61-69
- 54 - FREYCON F.
Déficits immunitaires mixtes ou combinés.
XXIIIe Congrès Assoc. Pédiatres de Langue Franç., 1972
ALLIER Impr. Grenoble, 1973, n°4
- 55 - FREYCON F., TOURAINE J.L. et LAURAS B.
La greffe de moelle osseuse dans les déficits immunitaires congénitaux.
Lyon Méd., 1975, 234, 663-674

- 56 - FUDENBERG H.H., GOOD R.A., GOODMAN H.C., HITZIG W., KUNKEL H., ROITT I., ROSEN F., ROWE D., SELIGMANN M. and SOOTHILL J.
Primary immunodeficiencies. Report of a World Health Organisation Committee.
Pediatrics, 1971, 47, 927-946
- 57 - GARDNER M.B. and GOODMAN W.N.
Ataxia-telangiectasia. Electron microscopy study of a nerve biopsy.
Bull. Los Angeles Neurol. Soc., 1969, 34, 23
- 58 - GERBEAU J., BURTIN P., BACULARD A., LARMOYER M. et SAINT-MARTIN J.
Etude immunologique d'un cas d'ataxie télangiectasie et de sa famille.
Bull. Soc. Med. H. Paris, 1966, 117, 245-262
- 59 - GERMAN J.
Genetic disorders associated with chromosomal instability and cancer.
J. Invest. Dermatol., 1973, 60, 427-434
- 60 - GERSHANIK J.J. and JAMES V.
Ataxia-telangiectasia and growth failure.
Amer. J. Dis. Child., 1971, 122, 538-540
- 61 - GILLY R.
Les insuffisances en gammaglobulines. Leur rôle dans les infections du premier âge.
Thèse Méd., Lyon 1955, n°286
- 62 - GIRARD J.
L'ataxie télangiectasie.
Thèse Méd., Paris, 1964, n°117
- 63 - GIRARD J.P., PAYCHERE M., CUEVAS M. and FERNANDES A.
Cell-mediated immunity in an ageing population.
Clin. Exp. Immunol., 1977, 27, 85-91
- 64 - GOODMAN W.N., COOPER W.C., KESSLER G.B., FISCHER M.S. and GARDNER M.B.
Ataxia-telangiectasia. A report of 2 cases in siblings presenting a picture of progressive spinal muscular atrophy.
Bull. Los Angeles Neurol. Soc., 1969, 34, 1
- 65 - GOTOFF S.P., AMIRMOKRI E. and LIEBNER E.J.
Ataxia-telangiectasia. Neoplasia, untoward response to X-irradiation and tuberous sclerosis.
Am. J. Dis. Child., 1967, 114, 617-625
- 66 - GROPP A. and FLATZ G.
Chromosome breakage and blastic transformation of lymphocytes in ataxia-telangiectasia.
Humangenetik, 1967, 5, 77-79
- 67 - GROSCLAUDE M.
Les déficits en immunoglobulines A sériques dans l'ataxie télangiectasie et en pathologie respiratoire.
Thèse Méd., Lyon 1975, n°168
- 68 - GROSSI-BIANCHI M.L., MOSCATELLI P. and TASSARA A.
Ataxia-telangiectasia : 3 casi clinici con studio-immunologico e un reperto autopsico.
Min. Ped., 1971, 23, 1350-1358
- 69 - GUTMANN L. and LEMLI L.
Ataxia-telangiectasia associated with hypogammaglobulinemia.
Arch. Neurol., 1963, 8, 318-327

- 70 - HALPERN B.
L'immunoglobuline A, première ligne de défense.
Rev. Franç. Allergol., 1974, 14, 149-153
- 71 - HAND R.
Human DNA replication : fiber autoradiographic analysis of diploid cells from normal adults and from Fanconi's anemia and ataxia-telangiectasia.
Humangenetik, 1977, 37, 55-64
- 72 - HAWICKI Z., HANICKA M. and REMBIESOWA R.
Immunological aspects of ataxia-telangiectasia.
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 1967, 32, 436-452
- 73 - HANSEN R.L., MARX J.J., PTACEK L.J. and ROBERTS R.C.
Immunological studies on an aberrant form of ataxia-telangiectasia.
Amer. J. Dis. Child., 1977, 131, 518-521
- 74 - HASSLER O.
Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar's syndrome). A case examined by micro-angiography with no telangiectasies in the central nervous system.
Acta Neurol. Scand., 1967, 43, 464
- 75 - HECHT F., KOLER R., RIGOS D., DAHNKE G., CASE M. and TISDALE V.
Leukaemia and lymphocytes in ataxia-telangiectasia.
Lancet, 1966, 2, 1193
- 76 - HECHT F., McCRAW B.K. and KOLER R.D.
Ataxia-telangiectasia : clonal growth of translocation lymphocytes.
New Engl. J. Med., 1973, 289, 286-291
- 77 - HECHT F. and McCRAW B.K.
Chromosomally marked lymphocyte clones in ataxia-telangiectasia.
Lancet, 1974, 1, 563-564
- 78 - HECHT F., McCRAW B.K., PEAKMAN D. and ROBINSON A.
Non-random occurrence of 7-14 translocations in human lymphocytes cultures.
Nature, 1975, 255, 243-244
- 79 - HENNER K.
A propos de la description par Louis BAR de l'ataxia-telangiectasia.
Priorité de description par Lad. Syllaba et K. Henner en 1926 du réseau vasculaire conjonctival.
Rev. Neurol., 1968, 118, 60-63
- 80 - HIGURASHI M. and CONEN P.E.
In vitro chromosomal radiosensitivity in chromosomal breakage syndromes.
Cancer, 1973, 32, 380-383
- 81 - HOAR D.I. and SARGENT P.
Chemical mutagen hypersensitivity in ataxia-telangiectasia.
Nature, 1976, 261, 590-592
- 82 - HONG R. and PELLET J.W.
Transcervical thymic biopsy in children with immunodeficiency.
(submitted for publication).
- 83 - HOROWITZ S.P. and HONG R.
The pathogenesis and treatment of immunodeficiency.
Monography in allergy, S. KARGER Ed., 1977, 10, 133-136
- 84 - HYAMS S.W., REISNER S.H. and NEUMANN E.
The eye signs in ataxia-telangiectasia.
Amer. J. Ophthalmol., 1966, 62, 1118

- 85 - IMBERT R.
Considérations sur les désordres immunologiques cytogénétiques et lympho-
réticulaires de l'ataxie télangiectasie (à propos d'un cas associé à une
maladie de Hodgkin).
Thèse Méd., Grenoble, 1969, n°7
- 86 - INCEFY G.S., BOUMSELL L., TOURAINE J.L., L'ESPERANCE P., SMITHWICK E.,
O'REILLY R. and GOOD R.A.
Enhancement of T-lymphocyte differentiation in vitro by thymic extracts
after bone marrow transplantation in severe combined-immunodeficiency.
Clin. Immunol. Immunopathol., 1975, 4, 258
- 87 - JEAN R., BONNET H., SERRE M., DUMAS R., RIEU D., CLOT J., REY J.M.,
BOUSQUET J.L. et HERMANN J.
Aspects immunologiques de l'ataxie télangiectasie.
Arch. Franç. Pédiat., 1972, 29, 446
- 88 - JERUSALEM F. and BISHOFF A.
Ataxie-télangiectasie. Etude au microscope électronique de deux biopsies
nerveuses.
Z. Neurol., 1972, 202, 128-138
- 89 - JEUNE M., FREYCON F., COUETTE I., CARRON R. et MICHEL M.
Ataxie télangiectasie : étude clinique et immunologique d'une observation.
Pédiatrie, 1964, 19, 735-742
- 90 - JONCAS J., LAPOINTE N., GERVAIS F. and LEYRITZ M.
Unusual prevalence of Epstein-Barr Virus Early-Antigen (EBV-EA)
anticorps in ataxia-telangiectasia.
J. of Immunologie, 1977, 119, 1857-1859
- 91 - KARPATI G.
Ataxia-telangiectasia : study of eight cases.
Amer. J. Dis. Child., 1965, 110, 51
- 92 - KERSEY J.H.
The lymphoid system in immunodeficiency and malignancy.
In : Cours International de Transplantation, Lyon 1974,
TOURAINE J.L., TRAEGER J. et TRIAU R. (Edit.), p. 132
Simep Editions - Villeurbanne, 1975
- 93 - KERSEY J.H., SPECTOR B.D. and GOOD R.A.
Cancer in children with primary immunodeficiency diseases.
J. Pediatrics, 1974, 84, 263-264
- * 95 - KRETSCHMER R.R., OSUNA M.L. and VALENZUELA R.H.
Reversible neutrophil defect in ataxia-telangiectasia.
Pediatrics, 1972, 50, 147-150
- 96 - KUMAR L. and SEGHAL S.
Ataxia-telangiectasia syndrome in 3 siblings.
Indian J. Med. Res., 1975, 63, 1459-1463
- 97 - LAMY M., SAMMET M.L., MARTIN L. and DESOULX B.
L'ataxie télangiectasie.
Arch. Franç. Pédiat., 1964, 21, 645-659
- 98 - LANLY Y.M.
L'ataxie télangiectasie.
Thèse Méd., Nancy, 1970, n°34
- * 94 - KIRAN O.
Immunological studies in ataxia-telangiectasia.
Clin. Genet., 1974, 5, 40-45

- 99 - LAWTON A.R., ROYAL S.A., SELF K.S. and COOPER M.D.
IgA-determinants on B-lymphocytes in patients with deficiency of circulating IgA.
J. Lab. Clin. Med., 1972, 80, 26
- 100- LEVEQUE B., DEBAUCHEZ C.L., DESBOIS J.C., FEINGOLD F., BARBET J. et MARIE J.
Les anomalies immunologiques et lymphocytaires dans le syndrome d'ataxie téléangiectasie.
Sem. Hôp. Paris, 1966, 42, 2709
- 101- LISKER R. and COBO A.
Chromosome breakage in ataxia-telangiectasia.
Lancet, 1970, 1, 618
- 102- LODS J.C. et DUJARDIN P.
Etude clinique expérimentale d'un immuno stimulant : le Lévamisolé.
Méd. et Hyg., 1976, 34, 53-55
- 103- LOPUKHIN Y., MOROSOU Y. and PETROV R.
Transplantation of neonate thymus-sternum complex in ataxia-telangiectasia.
Transplant. Proc., 1973, 5, 823-827
- 104- LOUIS BAR D.
Sur un syndrome progressif comprenant des téléangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques à disposition naevoïde et des troubles cérébelleux.
Confin. Neurol., 1941, 4, 32
- 105- McCRAW B.K., HECHT F., HARNDEN D.G. and TEPLITZ R.L.
Somatic rearrangement of chromosomes 14 in human lymphocytes.
Proc. Nat. Acad. Sci. US, 1975, 72, 2071-2075
- 106- McFARLIN D.E., STROBER W., WOCHNER R.D. and WALDMANN T.A.
Immunoglobulin A production in ataxia-telangiectasia.
Science, 1965, 150, 1175-1176
- 107- McFARLIN D.E., STROBER W., BARLOW M. and WALDMANN T.A.
The immunological deficiency state in ataxia-telangiectasia.
Res. Nerv. Ment. Dis., 1971, 49, 275-292
- 108- McFARLIN D.E., STROBER W. and WALDMANN T.A.
Ataxia-telangiectasia.
Medecine, 1972, 51, 281-314
- 109- McKUSICK V.A. and CROSS H.E.
Ataxia-telangiectasia and Swiss-type agammaglobulinemia.
J. Amer. Med. Ass., 1966, 195, 739-745
- 110- McREYNOLDS E.W., DABBOUS M.K., HANISSIAN A.S., DUENAS D. and KIMBRELL R.
Abnormal collagen in ataxia-telangiectasia.
Amer. J. Dis. Child., 1976, 130, 305-307
- 111- MANOLOV G. and MANOLOVA Y.
Marked band in one chromosome 14 from Burkitt lymphomas.
Nature, 1972, 237, 33-34
- 112- MARIE J., LEVEQUE B., DEBAUCHEZ C. et MAGLOIRE C.
Syndrome d'ataxie téléangiectasie avec dilatation des bronches et déficit en gammaglobulines.
Arch. Franç. Pédiat., 1964, 21, 645

- 113 - MARTIN L.
The nosological position of ataxia-telangiectasia.
Restrospective study of the first observation.
J. Neurol. Sci., 1966, 3, 2-9
- 114 - MILLER J.
Thymus and development of immunologic responsiveness.
Science, 1964, 144, 1544
- 115 - MILLER M.E. and CHATTEN J.
Ovarian changes in ataxia-telangiectasia.
Acta Paediat. Scand., 1967, 56, 599-561
- 116 - MILLER R.W. and TORADO C.J.
Viral transformation of cells from persons at high risk of cancer.
Lancet, 1969, 1, 81-82
- 117 - NAVARRO C. and MARTIN J.J.
Peculiar lesions in Louis Bar ataxia-telangiectasia. Nucleocytoplasmic malformations at the level of ganglionic neuroglia and in a certain number of visceral organs.
J. Neurol. Sci., 1972, 17, 219-231
- 118 - NELSON M., BLOM A. and ARENS L.
Chromosome in ataxia-telangiectasia.
Lancet, 1975, 1, 518
- 119 - NISHIZUKA Y. and SAKAKURA T.
Thymus and reproduction : sex-linked dysgenesis of the gonad after neonatal thymectomy in mice.
Science, 1969, 166, 753
- 120 - PAING A.
Ataxie télangiectasie (à propos de 2 cas).
Thèse Méd., Caen, 1975, n°264
- 121 - PATERSON P.Y.
Immune processes and infections factors in central nervous system disease.
Ann. Rev. Méd., 1969, 20, 75
- 122 - PATERSON M.C., SMITH B.P., LOHMAN P.H., ANDERSON A.K. and FISHMAN L.
Defective excision repair of gamma-ray-damaged DNA in human (ataxia-telangiectasia) fibroblasts.
Nature, 1976, 260, 444
- 123 - PETERSON R.D.A., BLAW M. and GOOD R.A.
Ataxia-telangiectasia : a possible clinical counterpart of the animals rendered immunologically incompetent by thymectomy.
J. Pediat., 1963, 63, 701
- 124 - PETERSON R.D.A., KELLY W.D. and GOOD R.A.
Ataxia-telangiectasia : its association with a defective thymus, immunological deficiency disease and malignancy.
Lancet, 1964, 1, 1189
- 125 - PETERSON R.D.A., COOPER M.D. and GOOD R.A.
The pathogenesis of immunologic deficiency diseases.
Amer. J. Med., 1965, 38, 579
- 126 - PETERSON R.D.A., COOPER M.D. and GOOD R.A.
Lymphoid tissue abnormalities associated with ataxia-telangiectasia.
Amer. J. Med., 1966, 41, 41

- 127 - PETERSON R.D.A. and GOOD R.A.
Ataxia-telangiectasia.
In Immunologic Deficiency Diseases (Birth defects),
The National Foundation, New York, 1968, 4, 370
- 128 - PFEIFFER R.A.
Chromosomal abnormalities in ataxia-telangiectasia (Louis Bar syndrome).
Humangenetik, 1970, 8, 302-306
- 129 - POLMAR S.H., WALDMANN T.A., BALESTRA S.T., JOST M.C. and TERRY W.D.
Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases. Relation of IgE
and IgA to respiratory tract disease in isolated IgE deficiency,
IgA deficiency and ataxia-telangiectasia.
J. Clin. Invest., 1972, 51, 326-330
- 130 - REED W.B., EPSTEIN W.L., BODER E. and SEDGWICK R.P.
Cutaneous manifestations of ataxia-telangiectasia.
J. Amer. Med. Ass., 1966, 195, 746
- 131 - RIBON A.
Immunodeficiency with ataxia-telangiectasia.
Ann. Allergy., 1975, 35, 104-108
- 132 - RIGAS D.A., TISDALE V.V. and HECHT F.
Transformation of blood lymphocytes in ataxia-telangiectasia.
Dose and time response to phytohemagglutinin.
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 1970, 39, 221-233
- 133 - ROS Y.
Etude de la transformation de lymphocytes in vitro dans le cas de deux
sujets atteints d'ataxie télangiectasie et recherche d'anomalies
chromosomiques éventuelles.
Humangenetik., 1975, 26, 223-230
- 134 - ROSEN F.S.
Combined immunological disease. Immunodeficiency with ataxia-telangiectasia.
Combined immunodeficiency disease and adenosine de aminase deficiency
Ed. by MEUWISSEN, PICKERING, POLLARA and PORTER, Academic Press, 1975, p. 33
- 135 - ROSENTHAL I., MARKOWITZ A.S. and MEDENIS R.
Immunologic incompetence in ataxia-telangiectasia.
Amer. J. Dis. Child., 1965, 110, 69
- 136 - SANDOR G. and SCHOENGUT L.
Some interesting features concerning acute phase globulins in ataxia-
telangiectasia.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 1971, 2, 228-235
- 137 - SCHONGUT L., FUST G. and SURJAN M.
Etude du complément et de la première fraction du complément dans l'ataxie
télangiectasie.
Acta Paediat. Acad. Sci. Hung., 1970, 11, 89-95
- 138 - SCHONGUT L., SZASZ G.Y. and ROMHANYI J.
Examens cytomorphologiques dans l'ataxie télangiectasie.
Acta Paediat. Acad. Sci. Hung., 1970, 11, 101-109
- 139 - SCHULER D., GACS G., SCHONGUT L. and CSERHAT I.
Lymphoblastic transformation in ataxia-telangiectasia.
Lancet, 1966, 2, 753-754

- 140 - SCHULER D.
Lymphoblastic transformation, chromosome pattern and delayed type skin reaction in ataxia-telangiectasia.
Acta Paediat. Scand., 1971, 60, 66-72
- 141 - SCHULTE-WISSERMANN H., GUTJARHR P., ZEBISCH P., REITZ M., and LEMMEL E.M.
Immunological investigations in tow brothers with ataxia-telangiectasia
Louis Bar.
Eur. J. Pediat., 1976, 122, 93-102
- 142 - SCHWENK H.U., GIMPERT E., PLUESS H.J.
Lymphocyte markers of B and T cells in primary-immunodeficiency diseases.
Klin. Wschr., 1974, 52, 426-432
- 143 - SHUSTER J., HART Z., STIMSON C.W., BROUGH A.J. and POULIK M.D.
Ataxia-telangiectasia with cerebellar tumor.
Pediatrics, 1966, 37, 776-786
- 144 - SIMONS M.J. and HOSKING C.S.
Alpha-foeto protein and ataxia-telangiectasia.
Lancet, 1974, 1, 1234
- 145 - SMITH J.L. and COGAN D.G.
Ataxia-telangiectasia.
Arch. Ophthalmol., 1959, 62, 364
- 146 - SMITH J.L. and HAEGERT D.
B and T lymphocyte markers on transformed lymphocytes from mitogen-stimulated cultures of normal and CLL lymphocytes and on tonsil blasts.
Clin. Exp. Immunol., 1974, 17, 547-560
- 147 - SOLITARE G.B. and LOPEZ V.F.
Louis Bar's syndrome (ataxia-telangiectasia), neuropathologic observations.
Neurology, 1967, 17, 23
- 148 - SOUTH M.A., COOPER M.D., WOLLHEIM F.A. and GOOD R.A.
The IgA system. The clinical significance of IgA deficiency : studies in patients with agammaglobulinemia and ataxia-telangiectasia.
Amer. J. Med., 1968, 44, 168
- 149 - SPECTOR B.D., PERRY III G.S., GOOD R.A. and KERSEY J.H.
Immunodeficiency diseases and malignancies.
In : Immunopathology of the lymphoma, GOOD R.A., Iwomey Ed.,
Plenum Publ. Corp., New York, 1976
- 150 - STOBO J.D. and TOMASI T.B. Jr.
A low molecular weight-immunoglobulin antigenically related to 19S IgM.
J. Clin. Invest., 1967, 47, 1329
- 151 - STRICH S.J.
Pathological findings in three cases of ataxia-telangiectasia.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1966, 29, 489-499
- 152 - SUGIMOTO T., SAWADA T., TOZAWA M., KIDOWAKI T., KUSUNOKI T. and YAMAGUSHI N.
Plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with ataxia-telangiectasia.
J. Pediat., 1978, 92, 436-439
- 153 - SWIFT M., SHOLMAN L., PERRY M. and CHASE C.
Malignant neoplasms in the families of patients with ataxia-telangiectasia.
Cancer Res., 1976, 36, 209-215

- 154 - SYLLABA L. and HENNER K.
Contribution à l'indépendance de l'athétose double idiopathique et congénitale.
Rev. Neurol., 1926, 1, 541
- 155 - TADJOEDIN M.K. and FRASER F.C.
Hereditary of ataxia-telangiectasia (Louis Bar syndrome).
Amer. J. Dis. Child., 1965, 110, 64
- 156 - TALEB N., THOME S., GROSTIME S., BARNADA B. et NAHAS S.
Association d'une ataxie-télangiectasie avec une leucémie aigüe lympho-blastique.
Presse Méd., 1969, 77, 345-347
- 157 - TAYLOR A.M.R., HARNDEN D.G., ARLETT C.F., LEHMANN A.R., STEVEN S.S. and BRIDGES B.A.
Ataxia-telangiectasia : a human mutation with abnormal radiation sensitivity.
Nature, 1975, 258, 427-429
- 158 - THIEFFRY S., ARTHUIS M., ARCARDI J. et LYON G.
L'ataxie-télangiectasie.
Rev. Neurol., 1961, 105, 390-405
- 159 - THIEFFRY S., ARTHUIS M., FARKAS-BARGETON E. et LETANVIN H.
Ataxie-télangiectasie. Une observation anatomo-clinique familiale.
Ann. Pédiat., 1966, 50, 3005-3016
- 160 - TOURAINE J.L., TOURAINE F., KISZKISS D.F., CHOI Y.S. and GOOD R.A.
Heterologous specific antiserum for identification of human T lymphocytes.
Clin. Exp. Wimmunol., 1974, 16, 503
- 161 - TOURAINE J.L., INCEFY G.S., TOURAINE F., RHO Y.M. and GOOD R.A.
Differentiation of human bone marrow cells into T-lymphocytes by in vitro incubation with thymic extracts.
Clin. Exp. Immunol., 1974, 17, 151
- 162 - TOURAINE J.L.
Les déficits immunitaires.
Lyon Médical., 1975, 233, 1223-1237
- 163 - TOURAINE J.L., LOPEZ C., CLAUDY A., CENCIG M.C. et THIVOLET J.
Wart virus infections in primary and respiratory immunodeficiencies.
Aspects biomédicaux de l'infection par le virus des verrues humaines.
Compte-rendu d'un séminaire de la Fondation MEYRIEUX, Lyon 1975,
Ed. Prunieras M. (Paris).
- 164 - TOURAINE J.L.
Autoimmunity in Children and Animals with primary immunodeficiency.
Paediatrician, 1976, 5, 18-29
- 165 - TRAININ N.
Thymic hormone and the immune response.
Physiol. Rev., 1974, 54, 272
- 166 - TROUILLAS P.
Les histodysplasies ou malformations tissulaires.
Rev. Prat., 1974, 24, 3463
- 167 - WALDMANN T. and McINTIRE K.
Serum alpha-fœta protein levels in patients with ataxia-telangiectasia.
Lancet, 1972, 2, 1112-1115
- 168 - WARA D.W., GOLDSTEIN A., DOYLE N.E.
Thymosin activity in patients with cellular immunodeficiency.
New. Engl. J. Med., 1975, 292, 70

- 169 - WELLS C.E. and SHY G.M.
Progressive familial choreathetosis with cutaneous telangiectasia.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1957, 20, 98
- 170 - WILLIAMS H.E., DEMIS D.J. and HIGDON R.S.
Ataxia-telangiectasia. A syndrome with characteristic cutaneous manifestations.
Arch. Dermatol., 1960, 82, 937
- 171 - ZECH L., HAGLUND U., NILSSON K. and KLEIN G.
Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid-cell
from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphoma.
Int. J. Cancer, 1976, 17, 47-55.

